

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

78

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Helga GERBER

née le 11 Août 1907. Riga, Lettonie

La Réaction d'Aschheim Zondek

Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs

Revue Critique

Président : M. CHAMPY, Professeur

EDITIONS

DE LA REVUE DE PATHOLOGIE COMPAREE ET D'HYGIENE GÉNÉRALE

7, RUE GUSTAVE-NADAUD, PARIS (16^e)

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Helga GERBER

née le 11 Août 1907. Riga, Lettonie

La Réaction d'Aschheim Zondek
Son importance pour l'endocrinologie
et le diagnostic des tumeurs

Revue Critique

Président : M. CHAMPY, Professeur

EDITIONS

DE LA REVUE DE PATHOLOGIE COMPARÉE ET D'HYGIÈNE GÉNÉRALE
7, RUE GUSTAVE-NADAUD, PARIS (16^e)

1933

LE DOYEN... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale..	N.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurol. et psychiâtrie.
 AUBERTIN (H.). Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT... Pathologie médicale.
 ECALLE..... Obstétrique.
 FEY..... Urologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART. d'ALLAINES. Path.chir.
 GIROUD..... Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngolog.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD..... Pharmacologie
 HUGUENIN... Anatomie pathologique
 HUTINEL..... Pathologie médicale.
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI Neuro-psychiâtrie.
 LIAN..... Pathologie médicale.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOURE..... Pathologie chirurgicale
 OBERLING... Anatomie pathologiç.
 OLIVIER..... Anatomie.
 FIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale
 RICHET Fils.. Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉZARY..... Dermatologie et syphi-
 lographie.
 TROISIÈRE... Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VELTER..... Ophtalmologie.
 VIGNES..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX..... Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique
 Neveu-Lemaire.. Parasitologie.

MM.

REITTERER... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
CHIRAY..... Clinique médicale.
DUVOIR..... Clinique médicale.
BASSET..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MOCQUOT..... Clinique chirurgicale.

MM.

PROUST Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
METZGER..... Clinique obstétricale.
GUÉNIOT..... Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire...	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUX

Membre de l'Académie des Sciences
Directeur de l'Institut Pasteur.

En témoignage de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYRON

qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire
et nous guider au cours de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY

de la Faculté de Médecine de Paris

A MONSIEUR BLANCHARD VÉTÉRINAIRE-INSPECTEUR

REMERCIEMENTS

INTRODUCTION

La question qui fait l'objet de cette étude touche à la fois à la physiologie de la gestation, à l'endocrinologie générale et au diagnostic des tumeurs. Depuis qu'ASCHEIM et ZONDEK ont découvert un test biologique R. A. Z. permettant de reconnaître la grossesse dès la première semaine des milliers d'observations et de nombreuses études de vérification ou d'interprétation lui ont été consacrées. D'une façon générale elles ont étendu le cadre de ses applications cliniques. Par contre, en ce qui concerne le mécanisme et la signification de sa réaction des divergences d'interprétation n'ont pas tardé à se manifester et certains auteurs ont proposé de substituer ou du moins d'associer le rôle des hormones placentaires à celui des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse seul envisagé au début par les auteurs allemands. Notre étude critique se bornera à exposer l'état actuel du problème; il exigerait pour être résolu de nombreux éléments d'appréciation qui jusqu'ici restent incomplets ou font même défaut.

Le point de départ de notre travail a été l'examen d'une série intéressante de chorio-épithéliomes du testicule que nous avons pu étudier à l'Institut Pasteur au laboratoire de M. le docteur PEYRON. Ces tumeurs de type femelle développées chez l'homme ont en effet une grande importance pour l'interprétation de la R. A. Z. car elles permettent d'éliminer divers facteurs qui, chez la femme rendent la question complexe. L'examen de ces tumeurs nous a convaincu que la réaction devait s'observer chez l'homme au cours de leur évolution avec plus de netteté encore que dans la gestation normale et surtout avec des variations d'intensité particulièrement utiles pour son interprétation biologique. En fait depuis le début de cette étude nous avons vu se multiplier les cas longtemps exceptionnels de réactions chez les sujets mâles. D'autre part l'étude critique de la question est actuellement liée à celle des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse de l'unité ou pluralité de ces cellules glandulaires, de leur réaction spéciale d'ordre physiologique (cycle œstrien, grossesse) ou pathologique (castration, tumeurs, acromégalie). Nous

ne pouvions songer à donner une mise au point de ces divers problèmes pour lesquels des travaux récents sont venus modifier et même bouleverser nos connaissances. Nous avons simplement indiqué et utilisé les faits qui ont une importance particulière pour l'interprétation de la réaction.

CHAPITRE I

Les diverses méthodes de diagnostic biologique de la gestation

(A) Les méthodes anciennes

La recherche d'un diagnostic biologique de la grossesse a fait l'objet de nombreuses recherches, mais jusqu'à la R. A. Z. les méthodes proposées avaient une base théorique et une utilité pratique des plus discutables. C'est pourquoi nous nous bornerons à les énumérer, la plupart ne gardant actuellement qu'un intérêt historique.

Epreuve de la glycosurie (alimentaire, adrénalinique, phloridzique etc.) *Epreuve de Fahreus* (augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges. *Epreuve de la cobralyse* (application du pouvoir hémolysant du venin de Cobra, proposée par Heinemann; le sérum de femme enceinte activerait la réaction hémolysante.) Recherche de l'arginase, du pouvoir antitryptique de la quantité des graisses et des lipoides, intradermo-réaction (cutiplacentaire), méthode de la précipitine de FREUND et KAMMINER de l'antithrombine et de la meiostragmine, de l'acétounurie. Méthodes diverses de séro-diagnostic par fixation du complément avec antigène placentaire. Il faut réserver une place spéciale à la réaction d'Abderhalden d'un intérêt théorique certain, basée sur la mise en évidence des ferments capables d'attaquer l'albumine placentaire; mais en réalité elle n'a qu'une valeur négative et si son absence indique bien qu'il n'y a pas grossesse, elle peut-être positive en dehors de cette dernière.

Tous ces tests présentent des inconvénients de même ordre. Ils ne sont ni spécifiques ni précoces, ni pratiques, leur technique restant compliquée et délicate.

Les modifications de la contractilité utérine ont conduit KUSTNER (*Deutsche Med. Woch.* 1930-56 p. 384) à proposer un

test dont le principe est le suivant : L'injection intra-veineuse d'une petite dose d'extrait du lobe postérieur d'hypophyse, sans effet sur l'utérus normal (ou atteint de myomes) détermine au contraire sur l'utérus gravide, après 1 1/2 à 1 minute, une contraction de 3 à 5 minutes (sans influence sur le fœtus.)

(B) Diagnostic par la recherche des hormones spécifiques

En dehors de la grossesse on ne peut déceler que des traces d'hormones sexuelles spécifiques dans le sang et l'urine (à moins de les concentrer considérablement) ; au contraire pendant la grossesse elles deviennent faciles à mettre en évidence par les méthodes biologiques.

§ 1) *Folliculine ou œstrine*. On la trouve pendant toute la grossesse dans le sang et l'urine. L'injection d'urine gravide à la souris femelle impubère ou castrée déclenche chez cet animal après 36 heures les modifications caractéristiques de l'œstrus (frottis vaginaux). Malheureusement chez la femme la folliculine peut apparaître en dehors de la gestation (du dixième jour qui suit les dernières règles jusqu'au début de l'écoulement menstruel) et on a même noté une aménorrhée hyperhormonale. Le test n'est donc applicable qu'en médecine vétérinaire, en particulier chez la jument (voir SIMONNET, Recueil de médecine vétérinaire, juillet 1931). Chez la femme, l'état de grossesse ne pourrait être affirmé avec la folliculine qu'après le cinquième mois, car à ce moment le taux de l'hormone devient beaucoup plus marqué que dans aucun autre état physiologique ou pathologique. En résumé ce test n'est ni spécifique ni précoce.

2) *L'hormone du corps jaune* (progestine des auteurs américains) apparaît au deuxième mois et persiste jusqu'à l'accouchement. Elle peut-être décelée par 3 méthodes, après injection.

1) On peut chercher à inhiber le rythme œstrien chez un animal pubère. En effet, le rat (frottis vaginal) permet d'observer un allongement de la période de repos qui précède le rut (à l'inverse de la folliculine qui précipite ce dernier).

2) autre test d'observation facile ; l'hormone détermine sur l'animal en rut un relâchement ligamentaire de la symphyse pubienne décelable chez le cobaye, à la palpation.

3) On cherche à obtenir après injection préalable de folliculine, puis d'horm lutéinique le développement gravidique de la muqueuse utérine chez des animaux qui après folliculine ou horm lutéinique seule ne la présentent pas. Ex. Lapine.

En fait le test lutéinique n'est pas d'une application pratique facile, il exige en effet pour pouvoir être pratiqué à la période favorable du cycle l'entretien d'une colonie d'animaux dont le cycle soit bien déterminé.

CHARITRE II

Les diverses techniques de la R. A. Z.

Le test est lié à la présence précoce dans l'urine dès la première semaine de la grossesse chez la femme d'un facteur hormonal dont l'origine hypophysaire ou placentaire fait l'objet de discussions théoriques qui ne diminuent d'ailleurs en rien la valeur pratique de la réaction. L'injection sous-cutanée de quelques centimètres cubes d'urine détermine chez des animaux impubères (souris, rats, etc.); (de même que l'implantation de l'hypophyse) les réactions suivantes de l'ovaire visibles macroscopiquement.

Réaction I. — Maturation des follicules, ovulation, action œstrogénique consécutive sur l'utérus et le vagin (et corps jaune au début suivant FLUHMAN).

Réaction II. — Points hémorragiques dans des follicules normaux ou anormaux.

Réaction III. — Corps jaunes vrais aux stades avancés et faux corps jaunes par atresie folliculaire (ovules incarcérés, pas d'ovulation vraie). Pour simplifier notre exposé la réaction d'ASCHHEIM et ZONDEK sera désignée dans la suite de l'exposé sous le terme de R. A. Z., et les trois réactions qui la constituent sous celui de R I, R II et R III. Il ne faut pas perdre de vue que sous les terminologies variables relatives aux hormones hypophysaires et au prolan, on retrouve toujours deux substances distinctes :

1° Hormone de maturation folliculinisante ou œstrogénique (Rho I dans les études de Crew et de ses collaborateurs).

2° Hormone lutéinisante ou inhibitrice (Kyogénique ou Rho 2 de Crew).

A. et Z. appellent Prolan A l'hormone de maturation des follicules (réaction R I) et Prolan B l'hormone lutéinisante (Réaction



FIG. 1. — Empruntée à MAZER et GOLDSTEIN. (Reproduction en noir d'une figure en couleur). Comparaison macroscopique et microscopique de l'ovaire de la souris impubère à l'état normal et après injection de prolactine. Vue d'ensemble des deux ovaires à un faible grossissement (loupe). On reconnaît dans l'un la saillie de deux follicules hémorragiques. Histologiquement, au lieu de simples follicules normaux l'ovaire de la R. A. Z. beaucoup plus volumineux (même grossissement) montre de grands follicules kystiques en maturation, des follicules hémorragiques (ici un à chaque pôle de l'ovaire on les reconnaît à leur paroi amincie et distendue). Les formations lutéiniques : corps jaunes vrais et faux difficiles à distinguer les uns des autres à ce faible grossissement.

II et III). L'urine gravide contient toujours les deux prolans (1). La réaction I ne suffit pas à établir le diagnostic de la grossesse et s'observe en effet dans d'autres circonstances par exemple lorsque des phénomènes de croissance se produisent dans des tissus divers (tumeurs bénignes ou cancers) et dans certains troubles endocriniens (ménopause, ovariectomie), seules sont caractéristiques R II et R III (points hémorragiques et faux corps jaunes).

Technique initiale de Zondek

On utilise l'urine du matin. L'urine doit être filtrée (acidifiée si elle ne présente pas de réaction acide) additionnée de trichrésol (une goutte pour 25 cc.) et conservée à la glacière. Les animaux employés doivent être sevrés, c'est-à-dire avoir plus de trois semaines et moins de 5 (souris de 6 à 8 gr.). Pour diminuer la toxicité de l'urine on l'agite pendant 5 min. avec de l'éther dans la proportion de 99 à 120 cc. pour 30 à 40 cc. d'urine, on décante et on laisse ensuite le reste de l'éther s'évaporer. On pratique 6 à 10 injections d'urine réparties sur 3 jours, à 5 animaux impubères d'un même poids ; les doses restent constantes chez une même souris, mais elles varient de l'une à l'autre (0 cc 2, 0 cc 4, 0 cc 5). On sacrifie les animaux le 5^e jour en les intoxiquant au chloroforme ou au gaz d'éclairage et on les autopsie sur le champ. Lorsque 4 souris sont mortes et que la dernière présente un résultat négatif, recommencer l'épreuve. En revanche une réaction positive chez un seul animal suffit pour porter le diagnostic de grossesse. Quand on trouve chez un animal un gros utérus sans modification de l'ovaire il est nécessaire de procéder à une seconde épreuve ; si les frottis sont positifs et la réaction ovarienne négative, faire des coupes et chercher un follicule lutéinisé dans la profondeur. Un frottis positif chez un animal infantile doivent toujours faire soupçonner la grossesse.

(1) Il y a d'autres voies d'élimination pour le prolane. On a reconnu qu'on pouvait utiliser le corps jaune gravidique, le placenta, le sérum de la femme enceinte, le liquide amniotique, le colostrum, le lait (HEIM) (*Klin. Wochensh.* 1931 T. 10, p. 357) la salive, (TRACU-RAINER; C.R.S.B. 1931, 106 p. 1001) et même la sérosité des vésicatoires (HEIM, *Klin. Wochensh.* 1931, T. 10, p. 1031). Pour le liquide céphalo-rachidien, voir plus loin. Enfin NEUMANN (*Zeitsch. f. Geburtsh. u. Gyn.* 1930 t. 99 p. 100) rattache la réaction bien connue de l'ovaire des nouveau-nées à la présence dans le sang fœtal de l'hormone gonadotrope maternelle).

Inconvénients :

A) Difficulté d'avoir constamment des animaux impubères (leur maturité se produisant très rapidement.

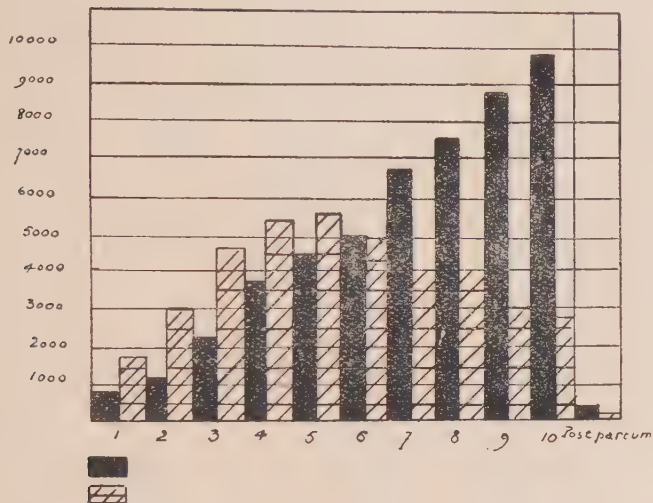


FIG. 2. — Empruntée à MAZER et GOLDSTEIN. Graphique, montrant le taux respectif du prolactin (traits) et de la folliculine (en noir) aux différentes périodes de la grossesse normale.

En bas intervalles correspondant aux mois, à gauche les doses successives en unités souris par litre.

Au 5^e mois le prolactin dépasse en réalité le taux indiqué ici par erreur et atteint le chiffre de 6.000.

NOTA : dans les graphiques de ZONDEK l'élévation du taux de prolactin est plus rapide et plus marquée dès le début.

B) Grande mortalité des souris (1) (10 à 20 %) ZONDEK a suggéré :

1^o D'employer au lieu de souris, les rats qui sont plus résistants.

2^o De désintoxiquer l'urine par divers procédés.

a) filtre Berkefeld

b) addition d'éther

c) addition d'acide sulphasalicylique.

C) Longs délais nécessaires (4 jours) surtout si l'examen

(1) L'action toxique serait plus marquée selon VON AMMON dans les cas de grossesse extra-utérine. Les animaux sont morts dans 4 cas sur 17. D'une façon générale la mortalité est plutôt moindre (3,6 %) chez les animaux donnant un test positif que chez les négatifs (4,1 %).

macroscopique ne suffit pas et qu'on soit obligé de recourir à un examen microscopique. ZONDEK a essayé de raccourcir la durée en précipitant l'hormone pure de l'urine qui se trouve ainsi concentrée (11 à 12 cc, au lieu des 60 initiaux) ; 6 injections de cette solution (0,4 cc chacune) sont faites en 36 heures à trois souris impubères, d'où réaction massive et plus rapide. Les animaux sont sacrifiés à la 55^e heure. MAZER et GOLDSTEIN objectent à cette méthode la fréquence plus grande des erreurs (réaction à tort positives qui sont provoquées par la concentration de doses minimes d'hormones hypophysaires que l'urine peut contenir en dehors de la gestation) : KRAUS signale (*Med. Klin.* 1931) que chez des jeunes filles vierges normales, la concentration du sang menstruel peut donner une R. A. Z. positive.

Comme la réaction est particulièrement nette chez les diabétiques gestantes, ZONDEK ajoute 3 % de sucre à l'urine ce qui permet d'obtenir la réaction 24 heures plus tôt.

Variations dans le taux d'excrétion de l'hormone

Au début de la grossesse le taux d'excrétion du prolane est d'environ 3000 unités souris par litre, atteignant ensuite jusqu'à 5 ou 6000 unités à la fin du 5^e mois de la grossesse. Après cette date diminution graduelle ; au contraire l'œstrine atteint au début de la grossesse 600 unités-souris et à la fin un maximum de 10.000 (ces chiffres donnés par A. et Z. sont trop élevés d'après MAZER et GOLDSTEIN auxquels nous empruntons le schéma suivant).

Mode de concentration et d'extraction du Prolane (1)

On peut se reporter pour cette question qui ne touche pas notre étude à la monographie de ZONDEK. Les données techniques sur lesquelles elle est basée sont les suivantes. 1^o L'hormone

(1) Deux méthodes successivement préconisées. 1^o Méthode de A. Z. On acidifie légèrement l'urine avec de l'acide acétique, on évapore jusqu'à la moitié du volume dans le vide à 40° C. Filtration jusqu'à obtention d'une solution claire, on élimine l'œstrine par l'éther, la partie insoluble est alors dialysée et évaporée jusqu'à ce qu'elle soit sèche (dans le vide à 40° C.) Nouveau traitement par l'éther pour débarrasser le produit du reste d'œstrine. Il reste une poudre jaune amorphe soluble dans l'eau.

2^o Nouvelle méthode de Zondek. 60 cc. de l'urine gravide matinale. Filtrer,

est précipitée par l'alcool éthylique ; 2° elle est insoluble dans l'éther et les autres solvants des lipoides ; 3° elle est soluble dans l'eau ; 4° elle passe à travers le filtre de BERKEFELT ; 5° elle dialyse ; 6° elle est détruite au-dessus de 70° C. ; 7° elle est détruite par les acides ou alcalis forts.

Utilité de l'examen microscopique

Il est apprécié de façon différente. BROUHA, ENGLE et SIMONNET la jugent indispensable dans 40 % des cas. VON AMMON sur 425 cas ne l'a trouvée utile que dans 5 cas.

Emploi des femelles adultes

Il vient d'être préconisé par HIRSCH-HOFFMANN (*Zentral.* f. 1932, n° 42 p. 2538). On fait trois injections en 24 heures. 36 heures après la première, début des modifications ovariennes. À côté des follicules au repos ou en accroissement on en trouve toujours quelques-uns offrant un début de lutéinisation (corps jaune vrai) et surtout d'atrésie, ces derniers se distinguant par le volume plus réduit des éléments cellulaires et par l'irrégularité de leur structure. D'autre part après injections idem à des souris gravides on trouve après 48 heures, à côté des corps jaunes gravidiques des follicules en atrésie massive ou kystique avec ovule inclus.

Emploi de mâles impubères

BROUHA et SIMONNET, pour éliminer l'action de la folliculine se servent de souriceaux mâles impubères de 8 à 15 gr. Ils leur injectent 0, 1 à 0, 4 cc. quotidiennement pendant 8 à 10 jours. Les animaux sont sacrifiés 24 heures après la dernière injection. Le

agiter fortement avec 300 cc. d'alcool éthylique à 96°. Si l'urine est alcaline acidifier avec quelques gouttes d'acide acétique. Garder 24 h à la température du laboratoire, centrifuger. On prélève le liquide surnageant, le culot qui contient l'hormone est agité avec 30 cc. d'éther (pour enlever la folliculine). On prélève le précipité et on redissout en 12 cc. d'eau. On filtre et on centrifuge. La fraction aqueuse contient l'hormone.

ZONDEK a donné des proportions variant légèrement suivant ses techniques successives : 300 cc. d'alcool au lieu de 200 pour l'obtention du précipité ; 50 cc. d'éther au lieu de 30 pour chasser la folliculine du culot ; 11 cc. d'eau au lieu de 12 pour redissoudre le nouveau culot consécutif. Quoi qu'il en soit l'hormone se trouve concentrée (11 à 12 cc. ; au lieu de 60 initiaux). Pour usages thérapeutiques stériliser les solutions sur filtres BERKEFELT. On peut obtenir une plus grande concentration par évaporation partielle dans le vide à 40 cc. Un des avantages de cette méthode est d'éliminer plus facilement la folliculine qu'avec la méthode précédente.

tractus génital est développé particulièrement au niveau des vésicules séminales (1) ; le poids de ces organes est augmenté de 1 à 5 fois, les souris pesant plus de 20 gr. doivent être éliminées. L'examen macroscopique d'un seul animal est suffisant. L'inconvénient de cette méthode est d'être trop lente, par contre BROCHA et SIMONNET ont insisté sur la fidélité des résultats obtenus. La comparaison du poids des vésicules ne leur a pas permis de trouver un seul cas de puberté sur 310 animaux traités par injection d'urine normale en dehors de la grossesse. Même résultat négatif avec l'urine de femmes atteintes de diverses affections gynécologiques ayant souvent laissé croire à la grossesse. Par contre avec l'urine gravide l'hypertrophie est complète. Ces auteurs soulignent que l'âge, pour le choix des animaux, est un critérium beaucoup plus sûr que le poids. La puberté se manifeste chez les souriceaux entre la 5^e et la 6^e semaine, vers le 38^e jour. Il n'existe pas de relation nette entre le poids des souriceaux et leur âge ni par conséquent entre ce poids et celui de leurs vésicules séminales.

Toutefois LAURENT (C. R. S. B. 104 : 115 et 1930) insiste sur les variations individuelles des vésicules séminales des jeunes souriceaux. Il ne faut donc pas se contenter de l'examen à l'œil nu, mais faire un examen histologique (2).

(1) Gostimirowic (Munch. Med. Woch. 78, : 5431 1931) signale que le Prolan, même concentré, ne donne pas d'hypertrophie des vésicules séminales chez le souriceau. Par conséquent leur réaction positive serait particulièrement en faveur de la présence du Prolan B.

Bourg (Rev. franç. de Gyn. et d'Obst. 26, 65 1931) pratique la réaction de A. Z. en même temps sur un mâle et sur une femelle de rat d'environ un mois.

(2) Il note d'autre part que l'urine masculine (hormone mâle) injectée pendant 10 à 15 jours détermine une hyperplasie de l'interstitielle du testicule plus grande que l'urine gravide. Par contre cette dernière provoque une activité cinétique plus grande dans le revêtement épithélial des vésicules séminales. De JONGH (Arch. Neer. de Physiol. 15, 470, 1930) chez des souris et des rats impubères confirme que l'injection pendant 15 jours de l'urine de gestation, produit une hypertrophie des annexes de l'appareil génital, même si les animaux ont subi antérieurement une castration unilatérale. L'examen des testicules montre une hyperplasie localisée aux cellules interstitielles sans modifications dans la lignée génitale (spermatogenèse même après hautes doses). Au contraire, ZONDER et autres, considèrent que cette inefficacité sur les castrats constitue précisément un caractère distinctif de l'hormone ante-hypophysaire par rapport à l'œstrine. Ainsi BETERS (Virchow Arch. 280 p. 215 1931) qui a étudié sur un stock considérable de rats l'action du Prolan, en faisant varier la dose et la durée, souligne que le *Prolan est inactif chez les animaux castrés*. Chez les impubères on ne peut pas obtenir la maturité sexuelle complète (spermatogenèse) et les doses fortes déterminent des lésions des tubes séminifères qui retardent d'autre part la maturité. Les cellules interstitielles représentent par contre une hyperplasie plus nette. Sur les sujets adultes ou séniles, action inconstante sur les annexes, mais toujours nulle sur les testicules.

Emploi de la lapine

Préconisé presque à la même date par FRIEDMANN et par Mlle BROUHA. Une injection de 5 cc. d'urine gravide dans la veine marginale de l'oreille provoque la réaction ovarienne et l'ovulation. La méthode est basée sur les principes suivants.

1° Chez la lapine pas d'ovulation spontanée sans accouplement :

2° FRIEDMAN a fait une série d'expériences pour établir que chez la femelle non accouplée la simple piqure des follicules kystiques ne suffit pas à entraîner la transformation en corps jaune.

3° La réaction ovarienne après injection d'urine (ou de sérum sanguin) est rapide et massive. La lutéinisation commence entre la 40^e et la 96^e heure après l'injection et même plus tôt après injection de sérum (1).

Technique primitive de Friedmann

Femelle adulte âgée de 4 mois pesant au moins 2 kgs. (Les isoler strictement pendant 30 jours dans des cages individuelles). 6 injections intra-veineuses de 4 cc. chacune pendant deux jours. 48 h. après la première, la lapine est sacrifiée. Si la réaction est positive les ovaires montrent d'énormes points hémorragiques et des corps jaunes. La réaction est négative si on ne trouve que des follicules non rompus quelle que soit leur taille.

Modifications ultérieures

a) Les injections trop répétées mutilent l'oreille de la lapine. MAZER pour remédier à cet inconvénient fait seulement deux injections de 10 cc. pendant deux jours.

b) Si l'on est pressé par le temps (par exemple grossesse extra-utérine soupçonnée) une seule injection de 15 cc. suffit et on examine les ovaires 24h. après (Adèle BROUHA).

(1) Le lapin offre ainsi le grand intérêt de permettre la production expérimentale d'un corps jaune sans gestation consécutive, d'où la possibilité d'établir par exemple que l'hyperplasie gravidique de la mamelle et la lactation (qui font défaut ici) ne sont pas liées à l'action du corps jaune. CORVER a montré qu'elles sont déterminées par les extraits hypophysaires. Il faut signaler d'autre part les expériences intéressantes de HILL, MARGARET PARKES ils ont constaté que chez les lapines hypophysectomisées l'urine de gestation ne détermine plus l'ovulation (4 cas seulement sur 19 animaux hypophysectomisés). Le placenta normal de lapine est également sans effet mais il devient actif si les femelles gravides ont reçu préalablement une injection d'urine gravide.

c) Avec le sérum, réaction plus rapide. Brown (Amer. journ. of Obst. T. 23 p. 379) injecte 5 cc. L'animal est examiné ensuite entre la 17^e et la 40^e heure, soit par laparatomie, soit par autopsie. Le temps minimum pour l'apparition des follicules hémorragiques est de 30 heures, les doses de 5 cc. étant souvent toxiques. BROWN les a réduites jusqu'à 1 cc. (par 700 gr. du poids de l'animal). Il a comparé d'autre part les résultats obtenus chez des lapines de même poids par l'injection de quantités égales de sérum ou d'urine. *La réaction est deux fois plus marquée avec le sérum.* En résumé le sérum est plus toxique mais donne des résultats plus rapides et doit être utilisé à doses plus faibles. HOFMANN (Zentralb. f. Gyn. 1932 p. 2534) considère que les doses de BROWN sont trop faibles pour permettre des examens macroscopiques faciles. Il injecte 13 cc. après laparatomie préalable (pour vérifier l'intégrité des ovaires) à des animaux isolés depuis deux jours seulement. Ce court intervalle est en effet suffisant pour l'apparition d'un corps jaune gravidique après accouplement passé inaperçu ; on fait 24 heures après l'injection, une nouvelle laparatomie montrant ordinairement les points hémorragiques en cas de réaction positive.

En résumé (mis à part les résultats qui seront comparés plus loin) la lapine a comme avantages : 1° une rapidité plus grande du test (1).

2° La possibilité d'utiliser non seulement les animaux jeunes (deux mois et demi) mais même les adultes si on a pu les garder isolés pendant 48 heures (laparatomie exploratrice). La résistance à l'intoxication plus grande que chez la souris dispense de stériliser l'urine ; il est préférable d'utiliser néanmoins l'urine fraîche.

Autres modifications du test.

EHRHARDT a tenté d'accélérer la réaction par divers procédés :

a) par la splénectomie (résultats négatifs)

(1) FRIEDMANN et SCHNEIDER indiquent même la possibilité de vérifier le test à partir de la 12^e heure, la lapine ovulant environ après 10 heures. On pourrait donc après injection à deux animaux autopsier ou laparotomiser l'un d'eux au bout de 12 à 24 heures. Ces laparotomies de vérifications peuvent d'ailleurs être répétées à quelques heures d'intervalle, et le même animal après une période de repos (trois semaines) peut servir de nouveau. On peut donc avec la lapine « gagner du temps et de l'argent » (RICHARD et LIFVENDAHL)

b) par l'ovariotomie unilatérale susceptible d'accélérer la réaction sur l'autre ovaire (résultats négatifs)

c) par ablation de l'utérus seul sans l'ovaire (ici réaction retardée)

d) par l'élévation de la température extérieure (résultats négatifs)

e) par des implantations hypophysaires ou des injections d'extraits faites simultanément avec l'injection d'urine (pas de résultats nets)

f) par injection d'hormones génitales (folliculine) ici retard

g) par simple augmentation de la quantité d'urine (aucun résultat)

h) par contre KUSTNER a obtenu une accélération de deux jours (réaction au début à la 55^{me} heure et nette à la 72^{me}), en plaçant les souris dans des cages en verre de couleur orange-rouge, modifiant ainsi la nature des rayons lumineux.

Action de l'urine humaine gravidique chez les autres mammifères

Cobayes.

Chez cet animal l'injection d'urine aux femelles impubères reste négative (JARES), l'a vérifié. Il constate que le nombre de corps jaunes des animaux traités ne dépasse pas le chiffre habituel de 3 ou 4. Il en conclut que le mécanisme de l'ovulation doit différer de celui de la lapine. Par contre on a obtenu des résultats chez les mâles impubères. Ainsi M^{me} FONCIN utilisant des cobayes en cryptorchidie expérimentale, a constaté que des injections quotidiennes de 2 cc. ; durant deux semaines produisent une hyperplasie rapide des vésicules séminales et des testicules (tissu interstitiel seulement). La répétition des injections, loin d'entraîner une augmentation, provoque une régression et finalement les organes reprennent les proportions de ceux des témoins. La nécessité de rendre cryptorchides les cobayes ne permet guère leur utilisation pour un test clinique.

Chat.

GUSTAVSON et VAN DYKE injectant de l'urine gravidique à des chattes normales ou castrées ont noté dans les deux cas une hypertrophie utérine.

Hérisson : il a été étudié par HERLANT.

En définitive ; c'est la lapine qui donne le diagnostic le plus rapide et se substitue de plus en plus à la souris et au rat.

Différences dans l'action harmonique de l'urine gravide des diverses femelles de mammifères

A. et Z. ont constaté dès le début de leurs recherches qu'elles se comportent de façon très différente suivant les mammifères étudiés. Il en est de même (fait établi par eux et par d'autres) pour l'hormone ovarienne (œstrine, folliculine). Nous allons envisager successivement les deux cas.

1°. *Le Prolan.*

Chez la femme enceinte : excrétion à doses massives dans le sang et dans l'urine (100.000 unités souris) ce qui représenterait mille fois plus qu'en dehors de la gestation. Idem chez la guenon (10.000 à 20.000 unités souris). EHRHARDT et ZONDEK insistent sur le fait que l'urine gravide de guenon donne une réaction positive. Néanmoins ALLEN, MADDoux, et KENNEDY (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1931 29 p. 105) soulignent que dans un cas le test est resté négatif à douze reprises.

Chez la jument discordance entre les constatations de ZONDEK et celles beaucoup plus complètes (et qui se poursuivent) des vétérinaires américains COLE et HART. Désaccord sur l'absence du prolan B et accord sur la prédominance de la folliculine dans l'urine. ZONDEK retrouve le prolan dans le sérum sanguin dès le début ; il diminuerait progressivement vers la fin. Il s'agit seulement de Prolan A. (Petites doses 800 unités rat par litre) ; le prolan B fait complètement défaut (ce qui expliquerait l'action lutéinisante très faible exercée chez les souris et les rats impubères). Les conclusions de COLE et HARDT qui ont étudié spécialement la question, sont les suivantes :

En utilisant principalement des femelles (1) de rat impubères qui reçoivent soit une injection unique de sérum, (10 cc.) soit 6 injections sous-cutanées consécutives d'une dose moindre ils ont trouvé que l'hormone hypophysaire s'observe d'une façon inconstante à partir du 40^e jour, elle reste abondante jusqu'au 80^e et décroît ensuite progressivement jusqu'au 180^e. A partir de cette date l'activité est de plus en plus faible, (exigeant d'ailleurs

(1) Dans une publication récente ils ont rapporté les résultats des injections de sérum sur les rats mâles : hypertrophie des testicules (volume double) et sur tout des annexes (sextuplé). Après injection de 15 à 16 cc. de sérum (500 à 1.500 unités rat) histologiquement la réaction hyperplasique est nulle ou à peine marquée dans les tubes, mais nette dans l'interstitielle. Ils ont d'autre part, chez des animaux carencés (diminution des protéines) qui présentaient une disposition de l'œs rus (femelles) ou de l'impuissance (mâles) fait des injections de sérum de 5 cc. qui ont de nouveau rétabli l'accouplement. (Sur 30 accouplements, 15 fertiles.) Dans ce second mémoire les auteurs précisent les

des doses croissantes) et on observe seulement une réaction œstrogénique du vagin et de l'utérus, due vraisemblablement à la folliculine qui augmente précisément à partir de cette époque. Le poids des ovaires des rats utilisés redevient normal et peut même diminuer (action inhibitrice de la folliculine confirmant en particulier les idées de LÉONARD, MAYER et HISAW (Anatom. Rec. 1930).

COLE et HART ne paraissent pas s'attacher comme ZONDEK à la distinction des deux prolans. Si on en juge par la description histologique d'ailleurs succincte, de la réaction ovarienne chez les animaux impubères traités ils ont bien retrouvé les réactions II et III, dont ZONDEK utilisant l'urine signale au contraire l'absence. Ils insistent sur ce fait que les hémorragies et la transformation lutéinique directe des follicules (atrésie) sont obtenues même à l'aide de doses relativement faibles ($1/5$ de cc.) Ils notent d'autre part cette réaction histologique, le poids de l'ovaire qui leur sert de critérium habituel, n'augmente pas lorsqu'on passe d'un demi cm^3 aux doses supérieures (jusqu'à 16 cc.) Tout se passe comme s'il y avait un seuil de réaction maxima qu'on ne puisse dépasser. Ils soulignent d'autre part que la date du 42^e jour à partir duquel la réaction est constante correspond bien approximativement à celle du développement des villosités placentaires de l'œuf dans le sillon de la muqueuse utérine (entre le 40-70^{me} jour).

Pour l'œuf humain on sait que l'implantation beaucoup plus précoce s'effectue à partir du 7^e jour. Aussi s'expliquerait par l'excrétion plus précoce de l'hormone placentaire envisagée plus loin, que la R. A. Z. soit beaucoup plus précoce chez la femme.

Goss et COLE ont comparé pour huit juments gravides entre le 40^e et le 75^e jour de la gestation l'activité respective du sérum sanguin et de l'urine. Cette dernière n'a donné des résultats que dans 2 de ces 8 cas même à dose forte (10 cc.). Leurs conclusions contredisent nettement sur ce point celles de ZONDEK qui ne trouvait qu'une faible différence entre le taux hormonique du sang et celui de l'urine. Ils apportent d'autre part dans ce récent

unités rat de sérum de cheval. Chez la brebis et la truie les résultats des injections étaient assez variables. Ils insistent en terminant sur la stabilité de l'hormone du sang; en soumettant le sérum à une évaporation prolongée (deux ans) ils obtiennent un résidu qui, dissous de nouveau dans une solution physiologique (27 gr. pour 100 cc. de liquide de Locke) se montre très actif à dose de 1,5 à 10 cc. exerçant même une action plus forte que le sérum frais, (probablement ce dernier renferme-t-il quel que facteur inhibiteur qui se trouve détruit progressivement dans le sérum conservé).

mémoire une série de données techniques, importantes sur la filtration et la dialyse à travers les substances diverses.

2° *Hormones ovariennes.*

Nous serons plus brefs sur ce point qui ne touche pas directement notre sujet. Taux urinaire variable suivant les animaux. Pour la femme 12.000 unités souris, pour la jument ZONDEK a indiqué successivement dans la série de ses études 100.000 unités souris et 250.000 unités (Klin. Woch. 1930 p. 2085) et beaucoup moins dans le sang (800 unités souris) ; diminution considérable à la fin de la gestation, le taux dans l'urine tombant à 800 unités souris. Nous allons indiquer immédiatement pour faciliter l'interprétation des données précédentes le taux inégal de l'une et l'autre des hormones dans le placenta le corps, jaune et l'hypophyse.

Le placenta.

Le placenta humain contient des quantités relativement grandes de folliculine et d'hormones ante-hypophysaires, le placenta des animaux n'a pas d'hormones ante-hypophysaires mais contient de la folliculine. Le placenta de jument contient la même quantité de folliculine que le placenta humain. La teneur des placentas d'autres mammifères en folliculine est faible.

Le corps jaune. Aux deux phases pré-gravidique et gravidique on trouve chez l'homme la folliculine qui est absente chez les animaux. D'autre part l'hormone ante-hypophysaire se retrouverait dans le corps jaune gravidique chez la femme mais pas chez les animaux.

Hypophyse.

Selon ZONDEK l'hormone ante hypophysaire gonadotrope correspondant à son prolan A est excrétée d'une façon continue pendant la vie génitale contrairement à l'hormone lutéinisante qui n'est élaborée qu'après la rupture d'un follicule. Chez les animaux les deux hormones sont élaborées par intermittence : Prolan A avant la rupture folliculaire, prolan B ensuite. Le fait paradoxal sur lequel nous reviendrons plus loin (car il permet de mettre en doute l'assimilation du prolan urinaire à la véritable hormone hypophysaire) est l'inactivité des implantations de l'hypophyse gravidique humaine (réaction I à III toujours négative) alors que l'hypophyse non gravidique donne des résultats positifs. Cette différence ne se retrouve pas pour l'hypophyse des autres mammifères, selon Z ; (chez la vache toutefois ; elle a été vérifiée récemment).

CHAPITRE III

Les résultats de la R.A.Z.

Les auteurs ayant vérifié la valeur de la réaction dans la grossesse normale sont aujourd'hui très nombreux.

Voici quelques données statistiques empruntées aux mémoires les plus importants.

A) Grossesse normale

Pourcentage des diagnostics positifs vérifiés.

ASCHEIM 98 % ; BROUHA et SIMONNET 100 % ; PARCEY 100 % ; JOHNES et MURGRAVE 99 % ; FINKETL 96 % ; DODDS 97 % ; MACK 98 % ; WHITE et SEVERANS 99 % ; LOURIA et ROSENVEIG 96 % de un à trois mois, 100 % après trois mois ; ROBERTSON 98 % ; CRYSAK (50 résultats exacts sur 50) ; WERMBTER 88 positives sur 89 grossesses, et 33 négatives sur 33 ; HUGO SELHEIM 98 % de réponses exactes, HORNIG 98 % ; SCHMIDT 171 grossesses toutes positives. PANKOW, réponses toutes exactes dans la seconde moitié de la grossesse, sauf chez une femme irradiée pour fibrome et qui devint enceinte malgré l'aménorrhée provoquée. MARTINS sur 71 grossesses, 73 positives ; FURTH sur 83, 81 positives ; KARL 19 cas, aucune erreur ; HELMUTH, 36 idem.

Une enquête collective organisée par WAGNER a donné sur 459 cas de grossesses normales 451 réponses positives. Dans 6 des 8 cas restés négatifs, il y avait néanmoins R.I. positif. Sur 458 femmes non enceintes, 4 positifs seulement dont deux cancers.

A ces statistiques favorables s'en opposent d'autres où les erreurs sont plus nombreuses :

Par exemple MAYER et HOFFMANN sur 120 grossesses vérifiées ont obtenu seulement 109 réactions positives (73 %) mais ils no-

tent qu'il s'agissait de grossesses très jeunes et que d'autre part ils avaient utilisé seulement deux ou trois souris; voici quelques chiffres : au cours de la première semaine après les règles absentes : 12 réactions positives sur 20 ; dans la seconde 18 sur 31, dans la troisième 16 sur 20-BROUHA, HINGLAIS, SIMONNET. Sur 164 grossesses, 88 résultats positifs, soit seulement (56 %) sur 56 femmes non enceintes, 46 réactions négatives 82 % de concordance. Mais cette statistique porte simplement sur les réactions visibles macroscopiquement. Chez la souris impubère, et ces mêmes auteurs ont eu des résultats plus favorables en utilisant les souris mâles : sur 190 examens, jamais de rép. positives en dehors de la grossesse (BRINDEAL-HINGGLASS).

HANNAN : sur 41 grossesses vérifiées, a trois résultats négatifs (7,3 % d'erreurs), sur 42 femmes non enceintes atteintes d'affections diverses il a douze réactions positives (ménopause, fibrome, cancer génital, etc....).

CORNELL signale deux cas de grossesses compliquées d'une tumeur fibreuse. Réaction négative d'où intervention à tort. SCHNEIDER dans une série de 4 à 500 cas trouve 3 cas faussement positifs; dans d'autres cas le test fut négatif 7 jours après la disparition des règles mais répété quelques jours plus tard il devint positif. Alphonse BACON sur 76 cas, 37 exactement positifs et 34 négatifs vérifiés. Sur les 5 à 6 % de diagnostics faux tous étaient à tort négatifs, sauf un faussement positif. DAVIS et FEVILL signalent un cas intéressant dans lequel le test s'est révélé inexactement négatif sur les rats femelles. Répété trois fois après, il a été positif sur les mâles. Dans un autre cas de grossesse à terme le test a été à tort négatif.

Période de disparition de la réaction

Ordinairement entre le 6^{me} et 8^{me} jour qui suit l'accouchement parfois plus tôt, la folliculine persisterait un peu plus longtemps.

(B) Dans l'avortement et en cas de mort du fœtus

Selon ASCHHEIM la réaction reste positive après un avortement pendant une durée moyenne de 9 jours (avec des variations individuelles pouvant atteindre quelques jours). Ce délai a une grande importance pour le diagnostic et l'intervention opératoire. La réaction peut rester positive plus longtemps, et même après

la mort du fœtus car elle traduit simplement l'intégrité du placenta.

Voici plusieurs cas intéressants :

a) ZONDEK. Chez une malade dont les dernières règles remontaient à 6 mois l'utérus ne correspondait qu'à une grossesse de 3 mois. Une première réaction donna R.I. positive; au second essai réaction II et III positives.

b) BULLIARD (Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris, n° 1, janvier 1932). Il existait des signes de mort du fœtus, l'examen au li-piodol fit conclure à un œuf mort. R.A.Z. positive. Le curettage fait deux mois après, ramena des membranes avec un liquide clair, le fœtus était résorbé (dans ce cas le placenta était certainement mieux conservé).

c) VON AMMON. A employé la réaction six fois pour confirmer le diagnostic de mort in utero: trois fois le résultat fut négatif (la mort du fœtus remontant à plusieurs semaines) trois fois le résultat fut positif, la mort remontant seulement à 14, 19 et 22 jours.

En somme lorsqu'on se trouve en présence d'une hémorragie indiquant un avortement prochain ou en cours, et surtout en cas d'hémorragies graves et répétées, une réaction négative indiquerait que le placenta a perdu sa vitalité et donne toute sécurité pour faire un curettage. En cas de réaction positive il convient au contraire d'attendre le plus longtemps possible.

(C) Grossesse extra-utérine

La réaction positive, surtout lorsqu'elle est répétée, offre une grande importance, tant pour le diagnostic que pour les indications opératoires, mais sa valeur est moindre lorsqu'elle est négative, c'est-à-dire que *son caractère négatif ne constitue pas à lui seul un argument* en faveur du retard de l'intervention. Il existe en effet une assez forte proportion de cas vérifiés cliniquement dans lesquels la réaction est restée négative. Cette différence importante avec la gestation normale tient vraisemblablement à la dégénérescence plus fréquente du placenta liée aux conditions trophiques défectueuses.

L'importante étude récente de HIRSCH-HOFFMANN groupant de nombreux cas, montre bien la fréquence de cette réaction négative dans des cas cliniquement ou opératoirement vérifiés. (1)

(1) Groupe 1. 29 cas de grossesse extra-utérine (diagnostic vérifié histologiquement) R.A.Z. faite avec l'urine prélevée immédiatement avant l'opération: 23 R.A. I-III positifs une fois R. négatif; 5 fois tous les animaux du test sont morts.

Groupe 2. 18 cas. Hémorragie après une aménorrhée de 5 à 13 semaines.

(D) En dehors de la grossesse

A) SUJETS NORMAUX

Femmes. 1^o Avant la ménopause

ZONDEK. 4 femmes normales âgées de 21 à 37 ans. Au début de la menstruation réaction I-III négative. Intermenstrues : réaction I-III négative et pré-menstrues, réaction I-III négative. Deux jours après la menstruation, I-III négative.

Donc réaction négative. Toutefois FRANCK, GOLDBERGER et SPIELMANN, après une forte concentration viennent de démontrer la présence de prolan A dans le sang menstruel. La réaction est surtout marquée entre le 6^e et le 9^e jour, la quantité maxima serait approximativement 25 à 30 unités par litre. Mais en dehors de ce procédé technique qui permet de déceler l'action de simples traces la réaction reste pratiquement négative chez les femmes normales. FLUHMAN (2) 45 femmes normales à menstruation régulière. Réaction I-III négative.

Femmes à menstruation retardée ou irrégulière. 34, dont une réaction positive.

Aménorrhée prolongée. 10 femmes, 5 R. 1 positive. Un cas R-III positive, 4 cas R I-III positive.

Dysménorrhée. 14 cas. Deux R. 1 positive, un cas de R. I-III positive, 11 cas de R. I-III négatives.

Polyménorrhée. (Hyperovarique) 7 cas positifs dont 5 R-I, une R. II-III et une R. III.

2) Après ménopause.

ZONDEK : 20 cas : dans 5 R. I positive ; partout R. II-III né-

Dans 12 cas R. I-III positive ; dans 4 cas R. négative, un cas R. I positif et un cas mort des animaux de test.

Groupe 3. 28 cas. Femmes souffrant depuis longtemps d'hémorragies et de douleurs dans le bas ventre. Ce sont des cas où le diagnostic paraissait très difficile. 10 fois réaction positive ; 14 fois réaction négative ; 3 fois réaction I positive, une fois mort des animaux.

ASCHEIM a eu 16 réponses positives et 6 négatives (pour celles-ci l'œuf était mort depuis longtemps).

VON AMMOV a eu 10 réponses négatives qui épargnèrent une laparotomie exploratrice. Dans 14 cas la R. a été positive et 7 fois l'intervention a été pratiquée d'après le résultat du test.

FRANCK eut 8 résultats positifs et 3 négatifs.

(2) FLUHMAN. — Ce dernier auteur a utilisé le sérum sanguin. Injection de 5 cc. à des souris impubères. Femmes étudiées en dehors de la grossesse chez lesquelles on avait vérifié l'absence de lésions pelviennes ou annexielles.

gatives. FLUHMANN : 15 cas. 5 cas R. I positive, un R. III positive, 4 cas R. I positive et 6 cas négatifs.

3) *Après castration opératoire.*

ZONDEK : 12 cas. Age 20 à 52 ans, 9 R. I positives, les autres négatifs. Le Prolan A apparaît 10 jours après la castration et peut persister pendant un an.

FLUHMANN : Femmes ovariectomisées depuis moins de trois mois. 20 cas : II négatifs, 8 R. I positives.

4) *Castration par rayons X.*

ZONDEK. 10 cas. Femmes de 47 à 57 ans. R. I positive (du 13^e au 19^e mois).

FLUHMANN. 15 cas, 6 négatifs, 8 R. I posit., un R. I-III posit.

Hommes.

ZONDEK. Deux cas. Hommes de 30 à 31 ans. R. négative.

FERGUSON. A cas. H. 37 à 55 ans. R. négative.

B. LÉSIONS DIVERSES

Femmes.

ZONDEK. 25 cas. Femmes avec légère infection génitale de 25 à 56 ans (inflammation des annexes, métrite etc...) R. négative.

Hommes.

FERGUSON : 14 sujets de 16 à 65 ans dont 11 cas d'épididymite, deux de varicocèle, une orchite, une gomme, un abcès du rectum et deux ectopies : R. négative.

C. SÉNILITÉ

La récente étude de OESTERREICHER serait en faveur d'une augmentation plutôt inattendue des hormones hypophysaires. Cet auteur a pratiqué la réaction sur 44 femmes entre 52 et 91 ans dont 22 relativement bien portantes et 22 atteintes de maladies générales diverses (sans troubles endocriniens ou tumeurs) 30 cas ont donné la réaction I et dans quelques cas même une ébauche de réaction III. Il semblerait donc que l'hypophyse des vieillards serait en état d'hyperperfectionnement comme celle des castrats. Ce fait, même s'il est confirmé nous paraît susceptible d'interprétations diverses et de nature en particulier à faire douter de l'identification du prolane aux hormones hypophysaires génitales. (*Klin. Wochens* 1932, p. 813).

D. ETATS ENDOCRINIENS COMMUNS AUX DEUX SEXES

L'Acromégalie : Etudes encore peu nombreuses.

CARNOT. Femme de 27 ans. Acromégalie en cours, sécrétion lactée depuis 3 ans, R.A.Z. négative.

MARGITAY-BECHT et DASZLO MIKLAS (Klin. Wochensc. n° 50 p. 2307, 1931). Femme 47 ans. R. I positive. Femme 30 ans. Réaction I-II-III positives. Femme 47 ans (acromégalie récente) R. I. faible. Femme 61 ans, R. I faible. Homme 24 ans : R. négative. Homme 32 ans : idem. En somme. Sur 6 cas, une réaction I-II-III positive.

CANDELA (Endocr. e Pathol. costituz 1931 t. 6 p. 608). Un cas d'acromégalie chez l'homme, R.A.Z. négatif ; un cas d'acromégalie chez une femme, (R. I seule).

E. CANCERS EXTRA-GÉNITAUX

Femmes.

ZONDEK : 14 cas, âge : 32 à 70 ans, dont 6 cancers du sein, 3 de l'estomac, un du péritoine, un de la face, un de la mâchoire inférieure et un de la lèvre.

Cancers de l'appareil génital.

ZONDEK : 6 tumeurs ovariennes bénignes (adénome kystique, kyste dermoïde). Réaction négative. 8 cancers de l'ovaire, 6 R. I positives ; 14 myomes utérins : 9 cas négative ; 5 cas R. I positive. La réaction devient ici positive lorsque la tumeur accentue sa poussée ou présente une dégénérescence maligne. Trois cancers de la vulve : R. I positive ; 49 cancers du col, R. I 33 fois positive. Après hystérectomie simple, la réaction reste généralement positive trois mois. S'il y a ovariectomie elle peut rester positive un an.

F. MÔLE ET TUMEURS DU PLACENTA

Môle hydatiforme : le taux de l'hormone est de cinq à dix fois plus fort que dans la grossesse normale.

Réaction toujours positive. ZONDEK considère que le diagnostic peut être tenu pour certain lorsque la souris donne une réaction positive après injection de 0.05 cc. d'urine, ce qui correspond à environ 200.000 unités souris par litre (dans la grossesse normale on a seulement de 5000 à 30.000 u.s.). Toutefois il existe quelques cas (LOWENSTEIN, BLEULER et PHILIPP) dans lesquels la réaction fut négative. Dans deux de ces observations il

s'agissait de grossesses molaires remontant à 13 et 14 mois, deux des mûles étaient d'autre part isolées de l'utérus par une couche de fibrine épaissie, et il est permis de supposer que l'excrétion de l'hormone placentaire dans la circulation sanguine y a été peut-être rendue difficile.

Voici, brièvement résumés, deux cas récents intéressants à des titres divers.

EHRARDT. (*Deutsch. Med. Woch.* 30 mai 1930). Femme de 23 ans, ayant déjà eu trois enfants, vomissements incoercibles. La laparotomie montre sur les ovaires les kystes à lutéine et on enlève de l'utérus une mûle, R.A.Z. positif, 260.000 u.s. par litre. Au 29^e jour, R.III négatif, mais R.I. persiste puis disparaît à son tour au 43^e jour.

Idem. *Second cas.* Femme 18 ans ayant déjà accouché deux fois et qui présente des vomissements intenses ayant fait défaut dans les grossesses antérieures. On évacue de l'utérus une grosse mûle (520000 U.S. par litre) disparition tardive de la R.A.Z. au 15^e jour.

D'une façon générale la disparition de la réaction est plus tardive dans la mûle que dans la grossesse normale, le délai habituel d'une semaine s'élève souvent à 11-12 jours et atteint parfois trois à quatre semaines. Lorsqu'il dépasse un mois le diagnostic peut se poser avec une nouvelle grossesse ou un chorio-épithéliome greffé d'emblée sur la mûle. BOURG dans son importante étude de janvier 1932 (*Rev. franc. de Gyn. et d'Obst.*) a très bien discuté les diverses éventualités pouvant survenir après évacuation supposée complète de la mûle par curettage ;

a) Si 15 jours après le curettage la réaction persiste il se peut qu'il y ait simple rétention de vésicules (curettage incomplet) « une réaction qui reste fortement positive au-delà de 15 jours après le dernier curettage indique la nécessité absolue d'une vérification nouvelle de la cavité utérine et pose la question de l'éventualité d'une hystérectomie. Ici la clinique doit aider le laboratoire et s'il persiste en plus d'une involution insuffisante de l'utérus une irrégularité de ses parois, un suintement hémorragique ou purulent du col, ce sera à cette dernière alternative qu'il faudra avoir recours ». b) Si la réaction persiste plusieurs mois après le curettage il y a ou bien persistance simple ou chorio-épithéliome ; c) la réapparition tardive de la réaction après une ou plusieurs réactions négatives en dehors de toute nouvelle grossesse indique soit une simple récurrence par persistance de petites villosités, soit et plus vraisemblablement un chorio-épithéliome ; d) une réaction négative persistante (répétée mensuellement pendant 6 mois après la guérison clini-

que apparente) indique la disparition définitive de la môle, qu'il y ait ou non des formations kystiques sur les ovaires. Toutefois, ici encore la réaction n'exclut pas d'une façon absolue l'éventualité d'une rétention molaire prolongée ou d'un chorio-épithéliome.

Chorio-épithéliome. Réaction toujours positive, concentration élevée de l'hormone (de 30.000 à 520 000 unités). Après l'extirpation la réaction persiste parfois pendant une durée anormale. Signalons par exemple l'observation de SCHULTZE et ROHNOFF. Après l'expulsion d'une môle réaction persistante à deux mois et demi ; 7 examens successifs tous avec examens macroscopiquement nets. L'hystérectomie montre un chorio-épithéliome. C'est seulement 6 mois après l'ablation que la réaction devient douteuse avec les urines non diluées et négative avec les urines diluées).

De nombreuses observations qu'il est inutile de résumer ici, ont établi que le diagnostic de transformation maligne après une môle ou une rétention placentaire, est devenu plus facile avec la R.A.Z., malgré que cette dernière n'indique en somme que la présence de tissu placentaire fœtal, intact.

Le pronostic histologique, d'après les fragments expulsés ou obtenus par curettage est en effet difficile et a donné lieu à fréquentes erreurs. Citons à ce sujet le cas de FAHLBUCHS : A la suite d'un avortement suivi de curettage, hémorragies répétées et rebelles. Au bout d'un mois deuxième curettage. D'après l'ex. Histol. MEYER (spécialiste faisant autorité) avait conclu au chorio-épithéliome. Mais la répétition du test donnant toujours un résultat négatif, l'opération fut différée ; la guérison clinique se maintenait après un an et demi.

Signalons une récente observation de KELLER (*Gynécologie et Obstétrique* 1932) dans laquelle la radiothérapie aurait amélioré le pronostic. F. 32 ans, accouchement normal (le quatrième) en Février 1931. Hémorragies en Avril. Examen le 4 juin. Utérus agrandi. Curettage. Diagn. Histol. Chorio-épithéliome. R.A.Z. pos. le 15 juin, sept jours et 15 jours après, réaction toujours positive, on trouve une métastase vaginale qu'on extirpe. Peu de temps après, test toujours positif, nouvelle métastase. On utilise alors les rayons X ; au bout de quelques semaines ; la métastase régresse, le test devient négatif.

A. Cancers extra-génitaux

Hommes

ZONDEK. (30 cas) âge 29 à 70 ans ; R. I. positive (estomac, œsophage, rectum, langue, bronches et lèvres).

FERGUSON. (10 cas) réaction négative.

**(B) Tumeurs du testicule de type séminifère
(seminomes probables ou vérifiés)**

Les numéros correspondent non aux membres des auteurs, mais à l'ordre de notre tableau récapitulatif dressé plus loin. ZONDEK. Cas I. H. de 30 ans. R. négative. Implantation du tissu néoplasique, R négative. Diag. histol., tumeur épithéliale à grosses cellules, dysgerminome selon MEYER.

Cas 2. H. 34 ans. Tumeur du testicule ectopique abdominal. Métastes précoces avec compression de l'uretère et hydronéphrose consécutive. 16 jours après l'opération. R-I positive, R-II négative. Diag. histol. : tumeur épithéliale à grosses cellules, dysgerminome.

Cas 3. H. 43 ans. Examen histologique (KOCH). Sarcome à grosses cellules rondes. 9 ans après, opération pour tumeur rétro-péritonéale id. hist. : sarcome à grosses cellules rondes. R-I positive. Avec urine concentrée (5 fois) réaction I-III positive. Trois mois après analyse répétée. Urine naturelle : toutes les réactions négatives. Urine concentrée : R I positive.

La quantité d'hormone diminue lorsque l'état général fléchit.

Cas 4. H. 48 ans un jour avant l'opération. R-I positive-II-III négative-diag. histol. : tumeur épithéliale à grosses cellules (dysgerminome pas très typique).

Cas 6. 51 ans. Avant l'opération : toutes les réactions négatives. Implantation du tissu néoplasique : id diag. histol. : tumeur épithéliale à grosses cellules : dysgerminome.

Cas 7. 52 ans. Traumatisme il y a trois ans. 12 jours après opération : toutes les réactions négatives.

Cas 8. 66 ans. En automne 1929, extirpation d'une tumeur du testicule droit, récidence précoce. En juillet 1930, tumeur ulcérée du scrotum. A l'autopsie, métastases dans le fémur et dans les poumons, réaction I-III négative. histol. tumeur à grosses cellules.

BOLLAG. Cas 5. H. 48 ans. R-1 10 semaines après l'opération, (Prolan A 110 unités souris). Petites métastases pulmonaires.

(C) 4° Tumeurs du testicule à diagnostic incertain

ZONDEK. 1 cas. H. de 30 ans. Tumeur du testicule et tumeur rétropéritonéale, métastases pulmonaires multiples : analyse hormonale, réaction I-III positive. Implantation de l'hypophyse au-

cune réaction. Examen histologique : structure alvéolaire avec grandes cellules (ASCHEIM).

Cas 2. H. 33 ans, métastases pulmonaires. R-I-III positive avec l'urine et le liquide d'hydrocèle, pas d'examen histol.

Remarque : ce cas représente plutôt, d'après l'âge inférieur à 35 ans, et les métastases pulmonaires un embryome malin. Ainsi s'expliquerait la R A Z complète. De même, dans le cas précédent l'Ex-histolog. indique pour les métast. pulmon., l'aspect de chorio-épithéliome, ce qui cadrerait bien avec la R. 1.III positive.

(D) Embryomes avec chorio-épithéliomes chez l'homme

Testicule

HADY. H. 22 ans, métastases multiples sous cutanées. R. A. complète positive faite à deux reprises. vérif. histologique du chorio-épithéliome — gynécomastie.

HEIDRICH, MATHIAS et FELS. H. 25 ans. Traumatisme du testicule gauche. Gynécomastie. Extirpation. Après un an, malade de nouveau hospitalisé. Nouvelle poussée de gynécomastie avec collostrum ; histologie : tumeur primitive, embryome avec éléments chorio-épithéliaux dominants, dans les métastases chorio-épithéliome pur. Hypophyse gravidique dont la structure ne correspond pas entièrement à la fin d'une grossesse physiologique, R. I. III positive.

WEINSTEIN, H. 24 ans. Extirpation d'une tumeur du testicule histol. : embryome avec formations chorio-placentaires. Trois mois après l'opération, R. A. Z. positive malgré l'absence de récurrence ou de métastases évidentes. Gynécomastie. Trois mois avant la mort, la quantité d'urine nécessaire pour donner R. II et R. III était de 0,5 cc., 0,3 cc. donnaient seulement R. I. Quelques jours avant la mort 0,3 cc. suffit pour R. II et R. III. On trouve alors dans un litre d'urine 3.5000 unités souris de Prolan et 250 unités souris de folliculine.

KLEMPERER. H. 40 ans. Histologie : Embryome malin avec chorio-épithéliome : R. I-III positive.

CHEVASSU. (*Bull. Soc. Chir.* 1931, p. 644). H. 38 ans. Embryome du testicule avec formations chorio-placentaires. Début clinique en juin, en août hyperplasie mammaire bilatérale avec tension douloureuse empêchant le malade de dormir couché sur le ventre, induration mammaire d'une épaisseur de 3 cm.

Extirpation de la tumeur testiculaire ; le soir même diminution de la douleur et de la tension qui disparaissent complètement le lendemain. R. A. Z. positive (animaux impubères mâles et femelles) avant l'extirpation, puis négative 25 jours après.

ZONDEK. H. 40 ans. Opéré en Juin 31, mort en Octobre suivant. Histol. Embryome avec chorio. Epithéliome. R. 1-III positif. avec l'urine et le liquide de l'hydrocèle.

II. Autres localisations

KLEMPERER. Embryome du médiastin. H. 22 ans. Invasion de la veine cave supérieure avec métastases dans les deux poumons. La tumeur primitive comme les métastases contient du chorio-épithéliome, avec l'urine recueillie à l'autopsie : R. III positive.

Embryome de siège non précisé

KLEMPERER. H. 23 ans. Tumeurs multiples dans les poumons, histologie : chorio-épithéliome métastatique, examen clinique des testicules négatif. Le malade est mort mais l'autopsie n'a pas été faite. Gynécomastie, R. A. Z. I-III positive.

III. Embryomes sans chorio-épithéliome

Nous disposons des premiers cas assez nombreux mentionnés dans le mémoire initial de FERGUSON et ses collaborateurs du Memorial Hospital de New-York. Malheureusement ils ne sont pas susceptibles jusqu'ici d'être utilisés comme nous l'aurions voulu ; en effet ils ne sont pas accompagnés d'un examen histologique détaillé précisant dans les cas malins la modalité de la dégénérescence cancéreuse et surtout les auteurs n'indiquent pas s'il s'agit de la R.I. ou de R. A. Z. complète et comme ils parlaient seulement du Prolan A on pourrait en conclure que les deux dernières réactions faisaient défaut. Il est probable que leurs publications ultérieures combleront cette lacune. Provisoirement, nous devons nous borner à reproduire les indications succinctes qu'ils donnent sur leurs cas répartis en 2 groupes : bénins et malins.

A. *Cas bénins* : évolution remontant à une date variable de 3 mois à 3 ans,

1) M. W. 34 ans début depuis 1 an. R. neg.

2) E. Mc C. 32 ans, début depuis 14 mois R. neg.

3) P. T. 33 ans, début depuis 37 mois R. neg.

4) W. M. 33 ans, avait subi 10 ans auparavant une castration unilatérale (à droite) pour une tumeur étiquetée sarcome. Il rentre à nouveau pour subir l'extirpation d'une tumeur du testicule gauche, diagnostic histol. : carcinome embryonnaire (on sait que ce diagnostic dans la nomenclature d'EWING correspond à l'épithélioma séminifère). Aucun indice de métastases avant ou après l'opération. Radiothérapie consécutive, 3 mois après l'intervention R. A. 2 pos. ; les auteurs considèrent dans ce cas la réaction comme simplement liée à la castration complète (comme chez la femme après ovariectomie). Cette observation d'un rare intérêt clinique confirme nos remarques sur la nécessité de la distinction entre R. I, R. II et R. III.

B. *Cas malins* :

1) N. D. 30 ans. Métastases dans l'abdomen, le cou, l'aiselle, les poumons. R. pos.

2) S. L. 32 ans. Noyau dans la cicatrice opératoire et l'abdomen. R. pos.

3) E. H. 31 ans. idem cicatrice et abdomen. R. pos.

4) J. S. 56 ans. Névralgie dorso-lombaire. R. pos.

5) J. W. 43 ans. Masses abdominales.

6) J. S. 28 ans. Idem Idem.

7) C. C. 47 ans. R. pos.

Cas d'autres auteurs. Jusqu'ici un seulement celui de BOLLAG. Tumeur mixte du testicule, homme 20 ans.

Extirpation. Huit mois après récurrence avec infiltration des ganglions inguinaux. R. I. Positif.

Remarques. — Les divers cas d'embryomes et de tumeurs du testicule que nous venons de résumer se retrouvent dans le tableau ci-dessous, d'autre part on envisagera plus loin dans un chapitre spécial, les questions de l'origine et de l'histogénèse des chorio-épithéliomes chez les sujets mâles ; et de leur distinction avec les séminomes.

Bornons-nous à souligner d'après le tableau ci-dessus :

(1) L'apparition des embryomes à un âge ordinairement plus jeune que pour les séminomes.

(2) La présence de RI seulement dans les séminomes comme dans les embryomes sans chorio-placenta.

DIAGNOSTIC	Age	R I	R II-III	Gyneco mastie
1) <i>Embryomes avec chorio-épithéliome.</i>				
Hady :	22	pos.	pos.	pres
1) Klemperer (médiastin).	22	pos.	pos.	pres.
2) Métastases dans les poumons (origine indéterminée).....	23	pos.	pos.	pres.
Weinstein :	24	pos.	pos.	pres.
Heidrich, Mathias, Fels.....	35	pos.	pos.	pres.
Chevassu.....	38	pos.	pos.	pres.
Klemperer.....	40	pos.	pos.	—
Zondek.....	40	pos.	pos.	(?)
2) <i>Embryomes sans chorio-épithéliome (testicule).</i>				
Fergusson : 8 cas, symptômes cliniques évidents...	18 à 56	tous pos.	?	—
Ballag { 4 cas au début.....	32 à 47	1 pos.	?	—
{ Tumeur mixte.....	20	3 neg. pos.	neg.	
3) <i>Seminomes du testicule.</i>				
Zondek : 1) Tumeur à grandes cellules dysgerminome.	30	neg.	neg.	
2) Tumeur à grandes cellules dysgerminome.	34	pos.	neg.	
3) Tumeur à grandes cellules.....	43	pos.	neg.	—
4) Tumeur à grandes cellules dysgerminome.	48	pos.	neg.	—
Ballag : 5) Seminome.....	48	pos.	neg.	—
Zondek : 6) Tumeur à grandes cellules carcinome.....	51	neg.	neg.	—
7) Tumeur à grandes cellules dysgerminome.	52	neg.	neg.	
8) Carcinome.....	66	neg.	neg.	—
4) <i>Groupe à diagnostic incertain.</i>				
Zondek : 1) Tumeur à grandes cellules structure alvéolaire.....	30	pos.	pos.	
2) Cas sans diagnostic anatomo-pathologique.....	33	pos.	pos.	

Seuls les *embryomes avec placenta* donnent la réaction complète.

Signalons un cas récent de ZONDEK (embryome rétro-péritonéal chez un enfant) qui devrait figurer dans la deuxième série du tableau précédent et que nous préférons mettre à part. En effet les réactions I à III y ont été observées mais après concentration de l'urine : Enfant de 15 mois, tumeur du volume d'un œuf d'autruche entre le foie et le rein droit. La réaction a d'ailleurs disparu au bout de quelques mois. L'examen histologique de l'hypophyse n'a montré aucune particularité. Notons enfin que tout récemment FERGUSSON analysant divers travaux dans le *Journal of Cancer Research*, apporte des précisions complétant celles de son mémoire initial. Sur une centaine de tumeurs du testicule la R. A. Z. lui a donné les résultats suivants. En cas de chorio-épithéliome, taux moyen approximatif de 50.000 unités souris par litre. Dans l'adénocarcinome embryome embryonnaire 10.00 à 40.000 unités ; dans le carcinome embryonnaire avec stroma lymphoïde 2000 à 10.000 unités ; dans le séminome 40.00 à 20.00 ; dans le tératome à structure mixte surtout adulte, 50 à 500. Il est probable que son prochain mémoire (annoncé dans une communication personnelle) apportera des précisions sur les caractères histologiques de ces divers groupes.

Nous montrerons plus loin à propos du chorio-épithéliome, que la plupart des statistiques américaines anglaises et même allemandes (celles de ZONDEK par exemple) méconnaissent les caractères spéciaux de l'épithélioma séminifère et que EWING en particulier le confond à tort avec les diverses variétés de carcinomes embryonnaires provenant de la transformation maligne de l'embryome. On ne saurait donc considérer comme bien établies ces différences de taux du prolane urinaire dans les divers types néoplasiques, reconnus par FERGUSSON et il est probable que l'auteur américain fera lui-même des réserves dans son mémoire.

Quoi qu'il en soit la série des tumeurs du testicule déjà étudiées par ZONDEK, bien que moins étendue que celle de FERGUSSON, apporte déjà des résultats assez nets cadrant mieux que ceux du chirurgien américain avec le dualisme des tumeurs du testicule. La réaction complète paraît bien liée au chorio-épithéliome, tandis que le séminome (pour lequel ZONDEK utilise à tort les termes de sarcome ou de dysgerminome) donne seulement la R. I. c'est-à-dire celle du prolane A.

Notons (a) une légère différence dans le taux hormonique que ces auteurs considèrent comme un minimum indispensable pour obtenir la réaction. ZONDEK l'aurait obtenue avec 111 unités souris par litre d'urine et FERGUSSON avec 50 seulement.

(b) une autre plus importante; ZONDEK paraît admettre qu'un taux de prolane de 50 à 1500 unités par litre permet de faire le diagnostic d'embryome ou de tératome alors que selon FERGUSON ce même taux correspond au séminome. En somme ces divergences provisoires sont destinées à prendre fin lorsqu'on disposera d'un nombre suffisant d'observations avec un diagnostic anatomo-pathologique précis, mais il serait désirable qu'on se mette d'accord sur une terminologie et surtout une classification précise des tumeurs du testicule.

Le liquide céphalo-rachidien et la R. A. Z.

En raison de l'intérêt qui s'attache au passage éventuel des hormones hypophysaires dans le liquide céphalo-rachidien nous mettons à part les diverses recherches relatives à la démonstration de la R. A. Z. après injection de quelques cc. de ce liquide. SQUIER et WERTHEIMER (1929) firent les premières tentatives avec le liquide céphalo-rachidien de chienne pleine (leur objectif n'étant pas d'ailleurs de vérifier la réaction gravidique elle-même). Les résultats complètement négatifs leur firent écarter l'hypothèse du passage de l'hormone dans le liquide. EHRHARDT ayant fait des ponctions lombaires chez 18 femmes enceintes obtient les mêmes résultats négatifs ; il retrouve toutefois la réaction dans quelques cas de syndromes toxiques (éclampsie, dermatose gravidique etc..) hésitant d'ailleurs à préciser le mécanisme (hyperpituitarisme ou simple transsudation des capillaires sanguins dans le liquide céphalo-rachidien).

SOULE et BROWN reprennent la question en injectant à des lapins de même poids une même quantité (3 cm 1/2) de sérum ou de liquide céphalo-rachidien : ce dernier a déterminé une réaction ovarienne tellement atténuée qu'il conclut comme EHRHARDT à l'absence de l'hormone dans le liquide (sans exclure toutefois l'hypothèse de son passage à doses infinitésimales. Par contre résultats positifs d'ARONOWITZ (chez plusieurs femmes et dans un cas de fibromyome). de HIROSHI HASHIMOTTO (1) femmes encein-

(1) Cet auteur obtient la R III en cas de grossesse en injectant environ 18 cc. de liquide. ZONDEK et les autres auteurs injectaient au maximum 8 cc.. En cas de môle, de chorio-épithéliome et d'éclampsie 12 à 16 cc. sont suffisants. 15 cc. de liquide céphalo-rachidien sont divisés en 8 parties et injectés à une souris blanche dans un délai de 48 heures. On sacrifie l'animal 48 heures après la dernière injection. Jusqu'à présent l'auteur a fait la rédaction dans 5 cas de môle et un cas de chorio-épithéliome.

tes môle, chorio-épithéliome éclampsie) de Califonza (sur 28 femmes enceintes, 15. R-I et trois, R-III après injection de 3 cc. Résultats moins nets de KULKA (1) Ces premières constatations positives écartant une objection théorique à l'origine hypophysaire de la R. A. Z, discutée plus loin.

(1) : 7 cas d'éclampsie négatifs ; 7 cas d'éclampsie avec crise 2 R. I ; trois névropathies gravidiques, négatifs, une môle R- trois femmes enceintes R. négatifs.

Conclusions sur la valeur générale du test pour le diagnostic clinique

Rares sont les auteurs qui aient comparé la valeur des différents tests comme WHITE et SEVERANS (J. A. M. A. 1931 T. 97 p. 1275) : voici leurs conclusions :

1°. Test de A. et Z.

Sur 181 réactions positives, résultat inexact dans 20. Il y avait d'autre part 5 réactions données à tort comme positives sur 59 cas de contrôle (absence de grossesse vérifiée). Sur 29 observations de grossesses ectopiques ou avortements complets, le test est resté négatif 14 fois.

2°. Test de Brouha, Simonnet, Hinglais

Résultats positifs tous vérifiés. Sur 68 gestations normales, 10 ectopiques et 9 avortements incomplets. Par contre 10 réactions à tort positives chez 27 femmes non enceintes.

Test de Friedman

3° Concordance générale aussi bien pour les cas positifs que pour les cas négatifs. Toutefois sur 4 grossesses ectopiques deux réactions positives et deux négatives ; sur 4 avortements incomplets trois tests positifs. Ces auteurs concluent que les méthodes A. Z. et de BROUHA-SIMONNET ont comme inconvénient commun de donner de fausses réactions positives pour les grossesses ectopiques et les avortements incomplets. Les résultats positifs du test de FRIEDMAN sont plus nombreux que ceux de A. et Z. Le test de BROUHA et SIMONNET est plus favorable parce que l'examen macroscopique suffit et qu'on peut employer des animaux presque pubères mais par contre il n'est pas assez rapide. Dans le test de FRIEDMAN la constatation macroscopique est très facile et surtout rapide. L'auteur préfère ce dernier.

Rappelons toutefois que la lapine peut donner des résultats faussement négatifs lorsque ses ovaires sont atteints de malformations (ou simplement d'infantilisme) de lésions kystiques di-

verses ou enfin lorsqu'on a utilisé trop tôt, sans un repos suffisant (3 semaines) un animal ayant déjà servi.

En définitive les diverses méthodes techniques de la R. A. Z. donnent des résultats bien supérieurs à ceux des autres tests proposés, en particulier, celui de la *folliculine*. Il convient de compléter ici les données succinctes apportées sous le chapitre 1 — Tous les auteurs s'accordent sur la présence de la folliculine dans le sang, en faible quantité au cours du pré-menstruum en augmentation durant les règles et à taux considérable dans la grossesse. — Mais en ce qui concerne sa présence et surtout son abondance dans les urines les divergences sont assez marquées — DOHRN et FAURE (*Klin. Woch.* 13 mai 1928) soulignent son abondance dans l'urine gravide. ASCHEIM fait connaître des réserves, car sur 75 femmes enceintes il note seulement 17 réactions positives, 25 douteuses et 33 négatives. MAZER et HOFFMANN ont des résultats plus favorables sur 250 grossesses vérifiées 188 R. positives (soit 75 %) et 62 à tort négatives (25 %), sur 280 femmes en dehors de la grossesse 273 réponses négatives exactes soit (975 %) et 7 réactions à tort positives, (25 %).

BLAND et ses collaborateurs (*Ann. J. Obst et gyn.* 1932, 2. 23, p. 83) ont eu des résultats satisfaisants : sur 103 grossesses, aucune réaction négative ; toutefois dans 1/5 des cas le test a dû être répété. MAZER et GOLODSTEIN dans leur excellent précis (*Endocrinologie de la femme*, p. 306) concluent que le test est peut-être moins exact que la R. A. Z. pour la grossesse au début mais qu'ultérieurement ses résultats positifs sont plus sûrs. Ils préconisent l'emploi simultané des deux tests qui leur a donné les résultats suivants.

a) Dans 74 grossesses vérifiées, réactions positives exactes, 69 pour la R. A. Z. (lapine), 58 avec la folliculine.

Réactions à tort négatives, avec la R. A. Z., cinq cas (dont un avortement et une grossesse ectopique), avec la folliculine 16 (dont 4 avortements et deux grossesses ectopiques).

b) 76 femmes non enceintes, réactions négatives exactes avec la R. A. Z. 73, avec la folliculine 75.

R. positives inexactes, avec la R. A. Z. trois : (maladie de BASEDOW, aménorrhée d'origine ovarienne et ménopause prématurée) avec le test de la folliculine, un cas (maladie de BASEDOW).

2° le test de SIDDALL.

Correspond à l'action simultanée du Prolan sur l'ovaire et de la folliculine sur l'utérus. On injecte quotidiennement pendant 4 à 5 jours 1 c. c. de sérum à deux souris impubères. Les

animaux sont sacrifiés au 6^e jour : le poids de l'utérus et des ovaires qui normalement varie de $\frac{1}{600}$ à $\frac{1}{700}$ du poids total de l'animal,

atteint dans les cas positifs $\frac{1}{400}$.

Les recherches de MAYER ont donné sur 364 cas :

70% de R. posit. Exactes.

24% de R. nég. inexactes.

83% de R. nég. exactes.

17% de R. posit. inexactes.

La méthode n'est donc pas très fidèle.

3°) *Cuti-Réactions* de PORGES et POLLACZEK.

Cet test est basé sur la notion, théorique et hypothétique, d'une sensibilité inégale à l'injection sous-cutanée d'hormone anti-hypophysaire gonadotrope ou de prolan. La femme enceinte, dont le sang est déjà surchargé de l'hormone ne réagirait pas (désensibilisation), alors que la femme normale présenterait au bout de quelques heures un petit cercle rouge au point d'injection.

On a reconnu ensuite (STRAUSS, DEUTSCH) que le test est sans valeur.

Nous allons maintenant donner quelques notes documentaires sur la valeur clinique de la réaction d'après les mémoires de quelques auteurs ou les discussions dans les sociétés de gynécologie.

Société gynécologique de Chicago (Am. J. of. obst. 1932, vol. 23 p. 760).

CORNELL rapporte un cas de grossesse de 3 mois avec myome, qui donna (avec la lapine) une r. négat. Le chirurgien qui d'après cette réponse avait fait la laparotomie referma l'abdomen.

Dans un second cas, grossesse de 4 mois et demi, réponse également négative, d'où ses réserves sur la valeur clinique du test.

SCHNEIDER sur 500 cas, trois r. positives à tort sur des femmes normales.

BACON souligne l'utilité du test dans des cas de stérilité traités par insufflation tubaire avant d'en faire une autre susceptible d'interrompre une grossesse au début.

BLAND et ses collaborateurs (*Am. J. Obst. T. 23, p. 89*) notent que le test par la folliculine de Mayer Hofmann donne un pourcentage plus faible des cas positifs (76 %) mais par contre ce diagnostic est plus sûr que ceux de la R. A. Z. parce que beaucoup d'états endocriniens divers donnent avec celle-ci un résultat positif.

Ils attribuent cette différence à la rareté relative dans les états endocriniens d'un hyperfonctionnement ovarien assez marqué pour produire un excès de folliculine. Ils soulignent qu'en cas de mort probable du fœtus on peut la reconnaître en pratiquant simultanément les deux réactions, (la R. A. Z. étant souvent positive et le test à la folliculine ordinairement négatif).. l'hormone génitale paraît donc ici disparaître du sang plus rapidement que le prolan.

Dans les cas de grossesses accompagnées de légère hémorragie un test à la folliculine restant négatif (après répétition) doit faire redouter un avortement.

Dans la discussion qui suivit la communication de ces auteurs à la société de Philadelphie (5 mars 31) MAYER fit des réserves sur la rapport envisagé par eux entre la folliculinémie et l'hyperovarie ; selon lui la première pourrait provenir simplement de la non-utilisation de la folliculine par la muqueuse utérine en cas d'absence d'hormone lutéinique.

DAVIS et WARD FERRILL, (*A. J. of. Obstetr.* t. 23 p. 567) ont utilisé pour la A. R. Z. des rats impubères des deux sexes. (Ils donnent d'excellentes figures macroscop.)

Outre l'injection sous-cutanée ils utilisent souvent la voie intra-péritonéale, sans observer les accidents d'intoxication que lui reproche ZONDEK : elle permet après 5 ou 6 injections de 2 cent. c. réparties sur deux jours, une réaction plus rapide ; (48 à 72 h. chez les mâles au lieu de 7 à 8 jours). Ils utilisent des femelles de 25 à 30 j. et du poids moyen de 30 à 35 gr. et des mâles un peu plus âgés ; (35 à 40 j.) du poids de 40 à 50 gr. Ils soulignent entr'autres points l'utilité de la R. A. Z. dans la grossesse ectopique au début. 3 cas avec r. posit ont pu ainsi être opérés avant la rupture.

SOULE (*Am. J. of. Obstetr.*) éd. t. 23 p. 708. met en garde contre l'emploi de lapines trop jeunes qui peut exposer à des réactions à tort négatives ; il n'a plus d'erreurs depuis qu'il utilise des femelles pesant 1.500 à 1.600 grammes.

Dans 10 cas d'avortements complets il a vu la réaction disparaître entre le 5^e et le 7^e jour. 10 cas de kystes de l'ovaire lui ont tous montré la réaction I ; lorsqu'un kyste coexiste avec la grossesse son contenu donne toujours les réactions II et III. Dans 5 cas d'aménorrhée temporaire il a trouvé R. I, et les règles réapparaissent ultérieurement. Il a répété les expériences d'ERDHEIM : ingestion de prolan par voie buccale. On sait que cet auteur a obtenu chez le rat les 3 réactions, mais chez la souris R. I. seulement. SOULE n'a pu obtenir de résultats nets.

SCHCENECK et SYRACUSE (*Am. J. of. Ost.* t. 23 p. 712) confirment que la lapine permet d'obtenir un test très rapide (24 et même 12 heures, SCHNEIDER) mais ils estiment que dans la plupart des cas on doit attendre 48 h. pour faire la laparotomie ou l'autopsie. Seulement la réaction n'est positive que s'il existe un ou plusieurs follicules hémorragiques.

L'observateur non prévenu peut être trompé par de simples follicules ou des corps jaunes anciens ou de vieux foyers hémorragiques (ces derniers se retrouvent même chez des animaux impubères).

Ces auteurs ont groupé leurs cas dans une série de tableaux utiles à consulter. Parmi les diagnostics rapides obtenus en 24 h. on relève celui d'une grossesse de 2 mois dans laquelle l'examen clinique était difficile en raison de la persistance de l'hymen. WILSON et CORNER (*Am. J. of. Of. Obst. and. gyn.t.* 22 p. 513) ne paraissent pas retenir comme positifs les cas de simple R. I. ; ils soulignent l'importance de la R. A. Z. dans l'avortement incomplet. Sur 19 cas de cet ordre les 10 avec réaction positive montrèrent tous après exploration de l'utérus des fragments de placenta intact ; dans les 9 négatifs on trouva simplement la caduque ou du placenta nécrosé. Sur 25 cas d'aménorrhée temporaire avant la ménopause R. toujours négative. Idem dans 8 cas de simple irrégularité menstruelle, idem dans 13 cas de lésions pelviennes chroniques avec troubles de menstruation. Sur 8 cas de métrorragies avec hyperplasie utérine vérifiée par le curetage R. négative dans 7. Le seul cas positif en dehors de la grossesse, est celui d'une jeune fille de 15 ans au cours d'hémorragies de la puberté, dans ce cas les auteurs envisagent l'importance particulière du facteur d'hyperpituitarisme.

FRANK et GOLDBERGER n'ont eu que 10 erreurs sur 305 cas ; ils recommandent pour faire plus sûrement le diagnostic macroscopique, de plonger l'ovaire dans la glycérine, puis de l'écraser entre deux lames. Les corps jaunes vrais ou faux se distinguent alors des simples follicules par leur aspect plus opaque et granuleux.

Donnons enfin une mention spéciale à la très importante étude de VIGNE et LEMELAND récemment parue dans le *Progrès Médical* (Décembre 1932 Janvier 33). Ces auteurs s'expriment comme suit dans leurs conclusions. « Interrogatoire minutieux sur la fonction menstruelle, le changement de forme de l'utérus dès le début de la grossesse (et non le changement de consistance qui n'a guère d'intérêt), les contractions spontanées ou provoquées, (1) un peu plus tard la radiographie sont des signes qui

permettent sans difficulté un diagnostic parfois très précoce dans la très grande majorité des cas. Si, dès le premier examen, il est parfois difficile d'être affirmatif, un second examen pratiqué quinze jours ou trois semaines après renseignera de façon certaine.

Il n'en est pas moins vrai que le diagnostic dans quelques cas est bien difficile. Or les réactions de laboratoire jusque là préconisées n'avaient jamais donné les certitudes que donne le prolan-diagnostic : *gros utérus par tumeur utérine ou par tumeur juxta-utérine adhérente et avec coexistence d'aménorrhée, — gros utérus à la ménopause peuvent être difficiles à interpréter, — un utérus trop petit pour la date des D. R. parce qu'une grossesse se développe dans un utérus hypoplasie* peut induire en erreur, dans un cas de métrorrhagie. Y a-t-il vacuité utérine ou grossesse qui saigne, ces problèmes sont parfois difficiles ; ils le sont plus encore si la femme est obèse. L'obésité, par ailleurs, s'accompagne d'aménorrhée dans certains cas et on a pu penser à une grossesse quand pas de règles et gros ventre. La réaction est là bien précieuse. Je dois cependant à la vérité de dire que ses résultats dans ces cas de troubles endocriniens complexes et accentués sont parfois douteux. Il m'est arrivé dans deux cas de fausse grossesse, dans des cas de dystrophie adiposo-génitale d'avoir des réponses positives d'un test et négatives dans un autre.

Je ne crois guère à l'intérêt de la réaction dans les cas de grossesse extra-utérine étant donné la lenteur des réponses. »

Si nous laissons de côté maintenant la valeur clinique de la R. A. Z. il nous reste à signaler quelques points d'un intérêt particulier sur lesquels les données sont encore insuffisantes ou même contradictoires. a) Ainsi par exemple, la question de la distinction du prolan A et B qui paraissait acquise suivant les données de Zondek est remise en question ou du moins se complique depuis qu'on utilise la concentration des urines pour obtenir plus facilement la réaction. GOSTIMIROVICZ ayant constaté que le Prolan A même concentré ne provoque pas l'hypertrophie des vésicules séminales chez les souriceaux on avait conclu que la réaction ici était exclusivement provoquée par le prolan B. KRAUS dans son premier mémoire du *Klin Wchescer*, août 1930 décrivait les réactions produites chez les mâles, impubères rats et souris par le prolan total. (Hypertrophie des vésicules séminales, des glandes préputiales, et des cellules interstitielles mais sans spermatogénèse.) Dans son second mémoire (*méd. Klin.* août 1931.) il souligne comme GOSTIMIROVICZ que le prolan A de Zondek (femmes ovariectomisée ou atteintes de cancers etc.) ne donne pas l'hyperplasie vésiculaire. D'autre part il montre que

des urines de ce groupe donnant simplement R I peuvent donner R III c-à-d. l'hyperplasie vésiculaire si on les concentre (p. ex. l'urine d'un homme atteint de tumeur cérébrale). Selon lui la concentration permettrait ici aux doses minimales de prolan B. d'annuler l'action inhibitrice du prolan A.

C.) La présence de l'hormone dans le sang et l'urine des nouveaux-nés est également l'objet de divergences d'ailleurs secondaires. BRÜHL (*Klin. Wchenscher.* 1929. N° 38) la retrouve dans l'urine pendant plusieurs jours, mais pas dans le lait. Il discute les rapports entre sa disparition et l'apparition du lait.

D.) L'intérêt médico-légal de la R. A. Z. qui n'est pas douteux n'a pas été jusqu'ici à notre connaissance l'objet d'une étude spéciale. Il est intéressant de noter avec EHRHARDT que la transfusion sanguine d'une femme enceinte à une femme normale confère au sérum sanguin de cette dernière pendant une durée assez courte la possibilité de donner une réaction positive. EHRHARDT a ainsi réussi à mettre en évidence l'hormone au bout de quelques minutes après transfusion de 700 grammes correspondant à un taux pouvant atteindre 5.000 unités. On obtient les 3 réactions R II et R III étant spécialement passagères.

Dans un cas où la transfusion sanguine (500 gr.) fut faite à un homme, l'urine de ce dernier resta inactive (*Deutsch méd. Wchenscher*; 2 articles 14 mars 1930 et 12 septembre).

BIBLIOGRAPHIE

Etudes générales

- E. EVANS. — The function of the anterior hypophysis. « The Harvey Soc. lectures », J. B. Lippincott, Philadelphie, 1924.
- MAZER, GOLDSTEIN. — Clinical Endocrinology of the Female. 1932. Gaunders éditeur.
- PENAU H., SIMONNET et L. BLANCHARD. — L'hypophyse, 1 vol. Paris 1929. Presses Universitaires.
- PALLAS. — La sécrétion interne de l'hypophyse, (Revue générale) *Gazette des Hôpitaux*, Avril 1932.
- F. RATHERY et MOLLARET (P.) — Hypophyse en 1930. *Paris méd.*, 1930, 1930, n° 18, pp. 391-413.
- B. ZONDEK. — « Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens ». J. Springer, Berlin, 1931.

R. A. Z.

Technique et Résultats

- V. AMMON. — *Zentralbl. f. Gynäkol.* tom. LV, 1931.
- BANIECKI. — *Arch. für Gyn.* tome 134, p. 693.
- BOETERS. — (*Virchow's Archiv.* t. 280 p. 215. 1931.
- BOMPIANI. — *Rassegna de clin. terap.* Mai 1932.
- BAUER et BORRIEN. — *Rev. pratique de biologie appliquée et Bull. Académie de Médecine.* 1931, Mars, (Réactions anormales).
- BOURG. — *Revue français de gynécol. et d'obstet.* t.26, 65, 1931. et *Archc. Internat. de Médec. Expériment.* 1930, p. 119.
- BRINDEAU. — (*Soc.d'ob. et de gynécol. de Paris*, 6 janv. 1930).
- A. BRINDEAU et L. BROUHA — (*Ann. de med. leg.* Mai, 1930).
- BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — *Presse Médicale*, 1^{er} févr. 1930. N° 10.
- id. — — — *Gynécol. et Obstétr.* F. 27, N° 1, juillet. 1931.
- id. — — — *Paris Médical.* 8 mars 1930, p. 221.
- id. — — — *Bull. de l'Acad. de Méd.* tomè 103, — 3 févr. 1930, p. 150.
- R. BRUCHL. — *Dtsch med. Wchnsch.* t. LV, 1929.
- Josef CZYZAK. — *Ginékologja Poleska*, 1931, t. X, t. 3, p. 98.
- Deutsch. *Zentralb. f. Gynäk.* 2920. 1929.
- EHRHARDT. — *Zentralbl für Gynaeka.* 54. 1930.
- EMANUEL. — *C. R. Soc de Biol.* 104. 195. 1930.
- FAHLBUSCH. — *Zentralblatt für Gynaek.* 1930. p. 1542.

- FERGUSSON, DOWNES ELLIS et NICHOLSON. — *J. of Cancer. Research* t. XV. n° 2 1931.
- T. FRANCK. M. A. GOLDBERGER et FELSHIN. — *Journ. of lab. and. clin. méd.* 1931, XVII. p. 61.
— *Proceed. Soc. Esper. Medic.* t. 28. p. 999. 1931.
- FANZ et GAULT. — *J. Labor et Clin. Med.* 1930 t. 16. p. 27.
- FLUHMAN. — *Endocrinology* 1930, R. A. Z. dans l'influence ovarienne. *J. of Am. Med. Assoc.* t. 92. 1929. p. 1744 et t. 93, 1929 p. 672. (2 mémoires)
- En outre : deux revues critiques importantes dans *A. J. of Obstetrics* tomes 18 et 22.
- GOSTI MIROWIEZ. — *Münch. Med. Wochench.* 78. 543. 1931.
- HANAN. — *Proceed. Royal Society.* tome XXIII.
- HAUPT. — *Zentralbl für Gynaek.* 1930, p. 2260.
- HAUPSTEIN. — *Zentralblatt für gynäkologie* t. LV, N° 19, 1931.
- HEIM. — *Klin. Wochen.* 1931, F. 10, p. 57, et p. 1031.
- HERLANT. — (chez le Hérisson) : *C. R. G. Biol.* t. 106, 1931, 2 notes.
- HIRSCH. — *Hoffmann. Zentralhl. f. Gynékol.* 1932, t. 92, p. 2538.
— *id. Klin. Wochensch.* n° 43, p. 1791, 1932.
- HINGLAIS. — *Diagn. Biolog. de la grossesse Jour. Médic. Français.* Janvier 1931.
- JEFFCOATE. — *Lancet* 1932, t. CCXXII, p. 662.
- ALBIN et ARON. — *Strasbourg Médical* 15 Mars 1931.
- LAYLO. — *Am. J. of Obstetr.* 1932, t. 23, p. 889 (parsérum chez la souris).
- KELLER. — *Gynécologie Obstétrique.* 1932.
- L. KRAUL et J. RIPPEL. — (*Zentralbl. f. Gynäk.* 53 : 22-26, Janv. 5, 1929)
- LIESE et AUER. — *Am. J. of obstetr.* : 1930, t. 20, p. 667.
- MACK et CATHERWOOD. — *Am. J. of obstetr.* : 1930, t. 20, p. 670. (môle et chorio-épithélioma).
- MAYER et HOFFMANN. — *J. A. Med. Assoc.* t. 96. p. 19.
- MARGITAY. — BECH et MIKLOS. — *Klin Woch.* 12 Décembre 1931.
- NEUMANN. — *Archiv. f. gynäk.* 147, 426-443, 1931.
- NEUMANN. — *Zeitschr. f. Geburtsh. und gyn.*, 1930, F. 99, p. 100.
- OTTO. — *Zentralbl. für Gynaek.*, 1929. p. 3037. (chorio-épithélioma).
- OBERHAUPT. — *Zentralblatt für Gynaek.* 1930 et 36. (chorio-épithélioma).
- PARVEY. — *Endocrinology*, n° 3, 1932.
- REEB. — *Bull. Soc. d'Obstetr. de Paris*, Janvier 1931.
- ROSSLER. — *Zeitschr. f. Geburt*, t. 3, 1929.
- SCHULTZE-RHONHOF. — *Zentralbl. f. Gynaek.*, 1930, t. 54, p. 578.
- SIMONNET. — *Diag. Biolog. de la grossesse. Recueil de Méd. Vétérin.*, Juillet 1931.
- SOLMS et KLOPSTOSK. — *Deutsch. med. Wchnsch.* t. LV. 46, 1929.
- GIDDALL. — *J. A. Medic. Assoc.* Février et Septembre 1928.
- HUGO SEILLHEIM. — *Medizin. Klinik*, t. XXVI, 50, 1920.
- VIGNE et LEMELANT. — *Progrès Médical.* 3 articles Décembre 1932 et Janvier.

- F. A. WAHL. — *Zentralblatt f. Gynakologie*, t. LIV, 21, 1930.
- WAGNER, HORNUNG, KRIELE, SCHMIDT, PANKOW, MARTIUS, GRAGERT, FUTH, SIEBKE, E, KEHRER, C. KARG, ESCH, BAISCH, MAYLR, A. HELLMUTH. — *Dtsch. med. Wochenschrift*, t. LV, 51, 1929. (Enquête collective).
- WHITE et SEVERANCE. — *Journ. of the Am. Med. Assoc.* vol. XCVII, 18, 1931.
- WERMBTER et SCHULZE. — *Klin. Wochenschr.*, t. VIII, 21, 1929, p. 970.
- WLADKA. — *Zentralbl. für Gynäk.*, 17 Janv. 1931.
- ZONDEK et ASCHHEIM. — *Klin. Wochen*, t. 6, p. 248 et 1321, 1927.
- — — — — t. 7, p. 831, 1928.
- — — — — *Endokrinologie*, 1928, p. 10.
- ZONDEK. — *Klin. Wochens.* t. 7, p. 1409-1453, 1928.
- — — — — 1930, p. 245.
- — — — — tome 9, p. 393.
- — — — — tome 9, p. 679.
- — — — — tome 9. p. 964.
- *Zentr. f. gynäk.*, t. 55, 1-12, 1931.

R. A. Z. chez la Lapine

- BROUHA. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1931, 106, 6-7.
et *Société Belge de Gynécologie*.
- R. BOURG. — (*Société clinique des hôp. de Bruxelles*, séance du 11 Juin, 1932).
- BROWN. — *Am. J. of Obst. and gynak.*, 23, 379, 1932.
- BROOKE, BLANC, FIRST, ROEDDER. — *Am. Journ. obst. a. gyn.*, 1932, t. 23, 8-2.
- FRIEDMAN. — *Am. J. of Physiol.*, 1931. t. 98, p. 209.
— *Endocrinology*, t. 14. 1931.
- HILL et PARKES. — *J. of Phys.*, t. 71, p. 40. 1931.
- HOFFMANN. — *Zentr. f. gynäk.*, 1932, N° 42, p. 2534.
- LIEFWENDAL. — *Am. J. obst. et gyn.*, 1932, 23, 721.
- SCHÖNECK et SYRACUZE. — *Am. J. of obst.*, 1932, t. 23, p. 712.
- SOULE. — *Am. J. obst. and gyn.*, 1930, p. 708.
- THALES-MARTIN. — *C. R. S. B.*, 105, 791, 1930.
- TRANCHINA. — *Diag. et technica. di Laborat.*, 1931.

IV. Divers

- *Sur la distinction des Prolans A et B*
- KRAUS. — *Klin. Woch.*, 1930-32.
- *Med. Klinik.*, Août 1931.

R. A. Z. avec le liquide céphalo-rachidien

- ARONOWITSCH. — *Endokrinologie*, 1930.

- EHRHARDT. — *Centralbl. f. Gynec.*, 1932, n° 43.
HASHIMOTO. — — — 1932.
KULKA. — — — 1932, p. 2774.
SQUIER et WERTHEIMER. — *J. of. Exper. Medic.*, 1929.

Cuti-réaction au prolan

- STRAUSS. — *Am. J. of. Surg.*, 8, 1271, 1930.
PORGES et POLACZEK. — *Zentr. f. gynec*, t. 54, 3076, 1930.

Action de la Radiothérapie hypophysaire

- DRIPS AND FORD. — *J. A. M. A.* 91, 135-8 1926.
STOKL. — *Zentralbl. für Gynec* — 1932, p. 2776. Apparition du Prolan
A après irradiation de l'hypophyse.

R. A. Z. et Modific. gravidiques de l'urine chez les animaux

- ALLEN, MADDUX et KENNEDY. — (*Proc. Soc. Exp. Biol. and. Méd.* 1931.
29. p. 105)
COLE AND HART. — (*Am. J. of. physiol.* Vol. 93. p. 57. 1931. *Endocrinology* 1931 p. 597.
COLE-HOWEL. — *Hart. Anat. Rec.* 1931, N° 3.
COLE, GOSS. — *Endocrinology.*, 1931. N° 3, p. 2.
CHRISTIANSEN. — *Thèse vétérin.* Berlin 1932.
M^{me} FONCIN. — (*C. R. S. B.* 107. 1023. 1931.)
GUSTAVSON et VAN DYKE. — (*Journ. Pharm. and. Exp. Pher.* 41. p. 139.
1931)
JAREZ. — (*Anat. Rec.* 1931. p. 49. N° 3).
LESTOQUARD. — (*Revue vétérinaire et journ. de médéc. Vét.* 83; 545. 1931).
MAGISTRIS. — *Pflug. Arch. Phys.* 230. 835. 1932.
ZUMLAUN. — *Tierärztl. Woch.* 40 : 310. 1932.
-

CHAPITRE IV

Rappel de quelques notions fondamentales de l'endocrinologie hypophysaire

Nous allons simplement grouper ici les faits expérimentaux et anatomo-cliniques qui vous seront nécessaires plus loin pour la discussion pathogénique. Nous laisserons de côté la neuro-hypophyse pour retenir exclusivement le rôle des hormones du lobe antérieur et ici encore nous écarterons tout ce qui touche à leur action générale sur le métabolisme. Seules nous intéressent l'action génitale ou gonadique et accessoirement l'action sur la croissance.

I. Les hormones ante-hypophysaires déterminent expérimentalement *chez les sujets impubères des deux sexes* une croissance somatique accélérée avec maturité génitale précoce. La notion est acquise, et d'ordre générale, bien qu'à la vérité comme le fait remarquer AROL, cette action ne se retrouve pas identique chez les mammifères, mais nous pouvons dans cette étude laisser de côté ces exceptions peut-être provisoires ainsi que les variations liées

a) à la technique : Implantations et injections d'extraits frais ou desséchés en solutions diverses, aqueuse, alcoolique acétono-soluble etc.

b) Au sexe des animaux donneurs ; malgré que l'hormone soit sexuellement neutre ou indifférente, la glande mâle est environ trois fois et demi plus active que la glande femelle.

c) D'autre part la glande des sujets castrés (avec cette même infériorité par rapport à celle des femelles) se montre plus active que la glande des sujets normaux.

De même nous pouvons négliger, (puisque notre seul but est ici d'établir d'origine du test), la question de la valeur fonctionnelle des ovulations prématurées ainsi provoquées, sur laquelle certains auteurs font des réserves : Il semble, bien en effet qu'elles ne soient pas toujours équivalentes à l'ovulation spontanée en ce qui concerne la fréquence ultérieure des accouplements ; des fécondations et gestations consécutives.

Dans le cas relativement simple des impubères femelles ou mâles cette maturité génitale prématurée est relativement facile à obtenir aussi bien avec l'hypophyse qu'avec l'urine gravidique ou les extraits placentaires.

Elle correspond à R. I. : (Multiplication-accroissement et maturation des follicules, Hyperovulation, début du corps jaune...).

En dehors des rongeurs, chez les animaux à menstruation (singe) on retrouve une action de même ordre, la menstruation précoce peut être provoquée chez la guenon impubère par les implantations ou extraits hypophysaires et l'injection d'urine gravidique (sans parler de la folliculine proprement dite.

II. *Lorsqu'on expérimente sur des adultes : les faits expérimentaux ou an. tomo-cliniques deviennent plus complexes.* Ces difficultés d'interprétation ne portent pas sur les phénomènes de croissance pathologique (gigantisme du rat — acromégalie de la chienne). Il est établi en effet que seule l'hypophyse (en extraits, mais pas en implantations) peut les provoquer, à l'exclusion du placenta et de l'urine. Ce sont les réactions sur le tractus génital qui offrent des apparences et en fait des actions, contradictoires.

En effet à l'action stimulante ovulogène si nette chez les animaux impubères (R. I. de la R A Z) vient s'ajouter une action inhibitrice de l'œstrus liée à la fois à la multiplicité des corps jaunes normaux (en rapport ici avec l'hyper-ovulation) et aux faux corps jaunes ou atrésies folliculaires massives (résultant d'une transformation lutéinique directe et variable des follicules sans ovulation) — (corps jaunes multiples vrais ou faux constituent R III dans la R A Z.)

Le cycle œstrien (utérus, vagin), est dès lors arrêté par la surproduction d'hormone lutéinique et l'ovulation elle-même se trouve inhibée par l'obstacle purement mécanique qu'opposent à l'accroissement et à la rupture des follicules, les énormes massifs lutéiniques juxtaposés et distendus. De même que pour l'action stimulante précédente, cette action lutéinisante de l'hypophyse sur les femmes adultes se retrouve avec l'urine gravidique et le placenta. On peut observer dans l'utérus les modifications préparatoires de la nidation. Cette sensibilisation particulièrement marquée permet même d'obtenir par excitation mécanique la formation expérimentale des hyperplasies (mal dénommées placentomes) à cellules déciduales.

En résumé on se trouve en présence d'une double action en apparence contradictoire ; les discussions continuent pour établir si ces deux variétés de phénomènes sont dûs à des hormones

distinctes ou représentent deux phases successives et en quelque sorte automatiques d'un même processus.

Sur ces divers points les divergences persistent ; ARON en particulier, d'après ses recherches sur le cobaye et le lapin, vient de faire tout récemment (*Strasbourg Méd.* sept. 1932) des réserves sur la réalité et le mécanisme des deux actions ovulogène (1) et lutéinisante.

III. *Caractère transitoire de l'Action stimulante.* — Nous ne saurions mieux faire que de citer BROUHA et SIMONNET :

« Les conditions organiques qui empêchaient l'hypophyse de l'animal de manifester son action reprennent le dessus dès que l'excédent d'hormone apporté par les implantations est utilisé et l'animal redevient pratiquement un individu impubère. Le lobe antérieur de l'hypophyse ne représente donc pas le seul élément qui détermine la puberté. L'apparition, la régulation puis la cessation des phénomènes génitaux (sécrétions externes et internes) sont directement sous la dépendance de son activité, mais la libération de l'hormone ante-hypophysaire est à son tour soumise à d'autres facteurs dont un des plus importants paraît être le degré

(1) a) « Les follicules ovariens ne réagissent aux extraits de préhypophyse qu'à l'époque où ils ont atteint un degré de développement déjà notable et où ils se sont creusés d'un assez large antrum. L'ovaire infantile ne réagit pas sinon par l'hypertrophie de la glande interstitielle médullaire. Il est donc assez difficile d'admettre que les extraits de pré-hypophyse stimulent le développement de l'ovaire. La puberté précoce qu'ils provoquent ne devance la puberté normale que d'un délai peu considérable d'ailleurs variable d'une espèce à l'autre. Celui qui sépare la phase des follicules mûrissants de celle des follicules mûrs à larges cavités. MAHNERT a fait, à propos de la lapine, des restrictions de même ordre.

En revanche il se manifeste chez toutes les espèces avec une parfaite constance qu'une fois la réceptivité des follicules accomplie, la préhypophyse administrée à des doses physiologiques active la maturation des follicules, provoque l'hypertrophie de la thèque interne, stimule l'excrétion de la folliculine et par là déclenche les manifestations du rut ».

b) Quant aux formations lutéiniques issues d'atrésie et par conséquent distinctes des corps jaunes vrais, ARON estime comme BELLERBY, qu'elle est due non à une action spécifique, mais à une simple augmentation des quantités d'extrait administrées.

D'autres auteurs ont également souligné qu'on n'obtiendrait jamais, même par des fortes doses d'extrait, une lutéinisation véritable ou complète des follicules. WATRIN. (GUYENOT et ses collaborateurs). Enfin, COURRIER, KEHL et RAYMOND, HARTMANN et SQUIER, par des implantations ou des injections d'extrait n'ont pu provoquer chez la guenon qu'une maturation folliculaire et jamais la lutéinisation. Toutefois cette dernière vient d'être obtenue tout récemment après emploi de grosses doses, par voie intra-veineuse (D'Amour, 1932. *Proceed. Soc. for. experiment Biol. and. Medicine*).

de croissance générale de l'organisme. » (*Annales de Médecine* 1931.)

IV. *Différences et liens synergiques avec les hormones sexuelles proprement dites.*

a) L'hormone gonadotrope est sexuellement neutre, bien qu'inégalement abondante dans l'hypophyse mâle ou femelle, du moins dans certains états fonctionnels.

b) Son action est nettement distincte et parfois même opposée par rapport à celle de l'hormone génitale proprement dite. Par exemple l'hormone hypophysaire déclenche des réactions ovariennes sans agir sur le tractus génital des animaux castrés, l'hormone génitale au contraire ne détermine pas l'œstrus chez les castrats.

c) Les hormones génitales mâles et femelles exercent elles-mêmes une action inhibitrice sur la sécrétion ou la libération de l'hormone hypophysaire gonadotrope, d'où après *castration une sécrétion accrue de cette dernière permettant de la déceler* dans le sang.

d) Néanmoins, normalement la présence des deux hormones mâle et femelle est indispensable pour l'action de l'hormone hypophysaire qui, étant neutre, exerce sur le tissu endocrine des glandes génitales une action de simple stimulation et non de suppléance.

(V) *Action inhibitrice sur la ménopause*

Les implantations, de même que les extraits provoquent de nouveau l'activité de l'ovaire et du tractus génital. Même effet chez les mâles d'âge avancé. Par contre chez les animaux castrés des deux sexes, aucune action.

(VI) *Sur la Gestation*

ENGLE et MERMOD ont montré que l'implantation quotidienne (souris-rat) dans les premiers tiers de la grossesse entraîne la reprise de l'activité ovarienne sans toutefois interrompre la grossesse et a sur la gestation un effet variable suivant la période à laquelle elle est effectuée. Pratiquée moins d'un jour après l'accouplement elle empêche la fécondation (1) ; à partir du 4^e jour elle empêche la fixation de l'œuf, ensuite dans les deux premiers

(1) DEANESLEY, FEE et PARKES ont montré que chez la lapine l'hypophysectomie pratiquée moins d'une heure après l'accouplement empêche la formation de corps jaunes mais au delà d'une heure on observe la formation d'un corps jaune d'aspect normal.

tiers de la grossesse elle détermine l'avortement ; mais dans le dernier tiers la gestation peut continuer. Par conséquent ici persistance de l'ovulation, malgré que le fœtus reste vivant.

D'autre part (rats) les implantations pratiquées dans les cinq derniers jours peuvent même prolonger la gestation. WATTA a obtenu (souris) l'ovulation et l'accouplement peu avant la mise bas (fœtus restant vivants), WOLFF idem (*Anat. Record*, Vol. 49 n° 3, 1931). Chez la lapine (1) après une injection intra-veineuse d'urine gravidé ou d'extrait hypophysaire.

En résumé l'hormone ante-hypophysaire en excès peut provoquer sur la gestation des effets variables.

1° L'impossibilité de la nidation de l'œuf.

2° La formation de follicules lutéinisés et de pseudo-corps jaunes.

3° La maturation des follicules avec ovulation normale et la formation de corps jaunes vrais sans que la grossesse soit interrompue.

4° L'avortement lorsque la dose est suffisante et la grossesse assez jeune.

5° La prolongation de la gestation au-delà du terme normal.

(VII) *Action stimulante sur la lactation*

Le rôle important des hormones ante-hypophysaires est resté longtemps méconnu parce qu'on avait envisagé exclusivement la folliculine et le corps jaune et plus récemment le placenta. On sait aujourd'hui que les extraits du lobe postérieur peuvent exagérer ou même provoquer la lactation par leur action myotrope sur les éléments contractiles myo-épithéliaux de la paroi des canaux galactophores. Mais à côté de cette action plutôt indirecte on a mis en évidence, à l'aide des extraits une action sécrétoire spécifique de l'hormone ante-hypophysaire. Elle n'exclut nullement le rôle de l'hormone génitale proprement dite (folliculine) quelle déclanche et soutient (2).

(1) Cet auteur donne une étude critique de l'évolution spontanée ou provoquée au cours de la gestation en tenant compte en particulier des études initiales de HAMMOND. Les divergences des conclusions de A. Z. d'une part, d'ENGLE et de MERMOD de l'autre, lui paraissent liées au fait que les premiers ont fait seulement une implantation alors que les seconds les répétant quotidiennement obtenaient en même temps que des follicules et œufs plus nombreux, une surproduction terminale d'oestrine entraînant naturellement la mort du fœtus.

(2) Se reporter pour le rôle de la folliculine aux travaux de JONGH et LAQUEUR. Ils ont montré qu'après l'emploi de la folliculine la lactation apparaît automatiquement deux jours après l'interruption des injections (cobaye

L'hyperplasie mammaire avec lactation consécutive à l'emploi des extraits ante-hypophysaires a été mise en évidence par FREE, STRICKER et GRUETER mais elle exige selon ces auteurs l'action préalable du corps jaune. PUTNAM, BÉNÉDICT et TEEL chez le chien acromégalisé à l'aide d'extraits alcalins trouvent simplement du colostrum. EVANS et SIMPSON ont obtenu la lactation avec leur extrait alcalin riche en hormones de croissance, son action prolongée détermine l'hyperplasie et la lactation chez les femelles adultes de rat encore vierges. PARKES chez la lapine après extrait alcalin ante-hypophysaire de bœuf produit également une lactation (d'ailleurs moins abondante). Ce rôle prédominant de l'hypophyse dans la lactation est soutenu également par CORNER chez la lapine castrée. L'extrait lutéinique ou progestine ne lui a pas permis à lui seul de pousser le développement de la glande mammaire au-delà du stade normal de la puberté. D'autre part la présence de corps jaunes (artificiellement provoqués) même lorsqu'on la prolonge aussi longtemps qu'une gestation normale reste sans effets galactogènes. Par contre sous l'effet des extraits ante-hypophysaires de brebis les lapines vierges castrées présentent une hypertrophie mammaire avec lactation (après deux semaines) qui est aussi marquée qu'à la période terminale de la grossesse normale). Le sérum et l'urine gravidique exerceraient selon PARHON et CAHANE une action de même ordre et ces auteurs ont même obtenu des phénomènes de régénération du tissu mammaire après extirpation incomplète (cobaye).

En résumé ces résultats concordent mais laissent toutefois ouverte la question de savoir si l'intégrité du corps jaune et son action simultanée sont indispensables. Ce fait est soutenu par FREE, STRICKER, GRUETER et par PARKES ; contesté par NELSON PFIFFNER et CORNER. On verra plus loin que dans les chorio-épithéliomes des sujets mâles la gynécomastie et la lactation apparaissent sans qu'on puisse incriminer l'action d'une hormone ovarienne. D'autres auteurs, par exemple FRANZ et GAULT ne retrouvent pas en clinique (au cours de la môle) cette action, ni même après opothérapie hypophysaire prolongée en injections. En faveur de ce rôle galactogène des hormones ante-hypophysaires on peut invoquer comme argument important l'apparition de la lactation au cours de l'acromégalie. Il en existe actuellement quelques cas (FAZIO, GAJKIEWICZ, LODGE, MAGUINE, CAGNETTO,

adulte, femelle ou mâle). Ces résultats tendent à confirmer les idées de LÖB sur le mécanisme de la sécrétion mammaire, en particulier celle du nouveau-né. L'arrêt brusque de la phase cinétogène ou d'accroissement entraîne ipso facto la différenciation sécrétoire.

KRESTIN). Mais celui de CARNOT et BAUTIER est particulièrement net. (Il s'agit d'une femme de 27 ans, avec acromégalie en cours ; sécrétion lactée depuis trois ans survenue 24 ans après une aménorrhée de deux mois sans grossesse, sans fausse couche R. A. Z. négative).

VIII. Les réactions génitales des nouveau-nés

On connaît depuis longtemps l'existence de ces réactions hyperplasiques utéro-vaginales et ovariennes. Elles sont vraisemblablement consécutives, de même que la sécrétion lactée des nouveau-nés à l'action des hormones maternelles. Si on peut rapporter exclusivement à la folliculine l'hyperplasie de l'utérus et du vagin, et en partie celle de la mamelle, la réaction ovarienne est vraisemblablement d'origine hypophysaire (voir l'étude de NEUMANN et PETER). Cette question est liée à celle de la perméabilité du placenta. Si on compare en effet ces réactions du nouveau-né à celles que l'hormone ante-hypophysaire exerce sur les tissus somatiques des animaux impubères leurs analogies ne sont pas douteuses. Il faut donc admettre, soit que le placenta empêche les hormones d'arriver à la circulation fœtale, soit que l'organisme fœtal n'est pas en état de réceptivité. Autrement étant donné l'abondance des hormones dans le sang maternel le nouveau-né devrait se trouver en état de maturité sexuelle.

IX. Les variétés cellulaires du lobe antérieur.

Leurs localisations et réactions cellulaires électives dans la physiologie normale et les tumeurs.

Pour pouvoir envisager le mode d'origine exact des hormones gonadotropes, il convient de rappeler brièvement les variétés cytologiques des éléments du lobe antérieur. On se reportera pour l'historique de la question aux études de COLLIN et de ses collaborateurs d'une part et de BAILEY et CUSHING de l'autre, celles-ci faites à propos des tumeurs. Les cordons du lobe glandulaire offrent trois variétés d'éléments :

1° *eosinophiles*

2° *basophiles*

3° *Cellules principales ou chromophobes*. Eléments présentant peu d'affinité pour les matières colorantes et jouant un rôle important dans les phénomènes de régénération. On peut leur rattacher les plasmods ou noyaux libres qui en représentent parfois le point de départ. COLLIN a fait une étude minutieuse.

a) *des processus généraux*. Fonte holocrine ou simple sé-

crétion mérocrine (équivalence en physiologie hypophysaire des termes de dégénérescence et de sécrétion).

b) *du mode de régénération.* Sa conception uniciste (passage d'un type cellulaire à un autre) semble actuellement à divers auteurs plutôt contredite par les syndromes distincts correspondant aux divers types néoplasiques tissus du lobe glandulaire. En fait la question reste difficile à résoudre. Nous allons envisager d'abord les simples hyperplasies, spontanées ou expérimentales, dans certains états physiologiques ou pathologiques.

1°. *Au cours du cycle œstrien.* Variations cycliques des divers types cellulaires, récemment décrites chez la marmotte par RASMUSSEN, chez la chienne par WOLF, CLEVELAND et CAMPBELL, chez la rate par HATERIUS et CHARIPER. D'après ces derniers le diœstrus serait caractérisé par la prédominance des acidophiles et l'œstrus achevé par celle des basophiles. La réaction est identique dans l'œstrus spontané et provoqué.

(2) *Au cours de la gestation*

Depuis les recherches initiales de COMTE, de nombreuses études ont été faites chez l'homme (LAUNOY et MULON, ERDHEIM et STUMME, KOLT, KREUTZFELD, MAYER, NEGELI) et chez les animaux GUERRINI, MORANDI, NEGELI, KOLT, BERBLINGER, G. CHENK-LEHMAN-NOVAK et KORF, les premiers ont retrouvé la réaction dans l'hypophyse d'une femme atteinte de chorio-épithéliome (*Amer. Journ. of Obst.* 1930). Malgré des divergences parfois marquées la plupart confirment la multiplication des cellules principales ou chromophobes observée par ERDHEIM. Cette réaction est vraisemblablement déclanchée par l'arrivée dans le sang des hormones gravidiques de l'ovaire ou du placenta mais son mécanisme exact reste encore discuté. *En effet diverses méthodes ont permis aux expérimentateurs de l'obtenir en dehors de toute gestation chez des femelles normales ou castrées* : BERBLINGER, ADACHI, et LEHMAN, *par injections d'extraits placentaires* ; MATSUYAMA, *par parabiose avec des femelles gravides*. BANIECKI *par injections d'hormones ovariennes*. HATERIUS et CHARIPPER *par implantation du tissu hypophysaire chez les souris*. Ici forte réaction lutéinique ovarienne simultanée pouvant être invoquée comme cause de la réaction hypophysaire.

A noter

(a) *Le caractère tardif de cette réaction gravidique.* Chez la femme elle s'esquisse à partir du 2^{me} mois mais n'est pas constituée avant le 5^{ms} mois, alors que la R. A. Z. est très précoce.

(b) Le fait paradoxal qu'elle ne peut être obtenue chez les animaux impubères (1) par des implantations d'hypophyses gravides alors que les hypophyses normales la déterminent.

(3) Castration

La réaction hyperplasique fut constatée d'abord chez les animaux par de nombreux auteurs à la suite de FICHERA (1924). (ZACHERL, SCHLEIDT ET TRAUTMANN, COLT, SCHONBERG et SAGUKUCHI, LEHMAN, BERBLINGER, SCHENK etc...). Selon HATAI. L'hypertrophie de la castration (rat) *serait plus marquée chez les mâles* alors que normalement la glande femelle a un poids généralement supérieur. Chez l'homme la démonstration radiologique de l'élargissement de la selle turcique chez les eunuques fut apportée par TENDLER et GROSS et une série d'autres études (KON, KOLT et ROSSLE) ont confirmé histologiquement la réaction et l'apparition de cellules spéciales dites de castration. Mais en fait l'origine de ces dernières a été envisagée de façon variable.

1° Pour la majorité des auteurs il y a un accroissement du nombre et du volume des acidophiles (FICHERA et CIMORONI, COLT, LUCCIANI, (ce dernier chez le coq seulement, mais pas chez les mammifères où il ne trouve pas de différences histologiques).

2° D'autres admettent une multiplication des chromophobes ou cellules principales qui représentent des éléments de réserve (KON chez l'homme trois ans après la castration chez un homme de 32 ans).

3° BIEDL et ZACHERL (rat), trouvent, deux mois après la castration, une diminution des acidophiles contrastant avec la persistance ou l'augmentation des cellules principales. Ils soulignent surtout l'apparition au bout de deux mois d'un type cellulaire spécial : cellules de castration ; grandes dimensions, noyau peu

(1) Après traitement prolongé (9 jours) par les implantations d'hypophyse l'ovaire montre la réaction habituelle et dans l'hypophyse on observe une multiplication d'éléments à cytoplasme homogène fortement acidophiles. HATERIUS et CHARIPPER utilisant comme contrôle des femelles castrées ne retrouvaient pas après implantation la réaction gravidique de l'hypophyse. Ils ont d'autre part comparé les hypophyses de rats mâles les uns normaux, les autres castrés, certains de ces derniers recevant des implantations de tissu ovarien et ensuite de tissu hypophysaire. Or, fait curieux, la réaction hypophysaire ne se produit que chez les animaux traités par les greffes ovariennes. D'autre part le tissu ovarien implanté subit lui-même une lutéinisation, c'est en somme la réaction III d'A. Z. sur la greffe. Cette démonstration élégante confirme que l'hormone hypophysaire est neutre et tend à indiquer que l'hormone lutéinique joue un rôle dans l'hyperplasie gravidique. Nous allons voir plus loin que cette dernière notion est plutôt contredite par les chorio-épithéliomes chez l'homme

colorable, cytoplasme vacuolaire amorphe ou finement granuleux). ADDISON dans son étude toute récente décrit une multiplication des basophiles aux dépens des cellules principales (accord sur ce point avec COLT) la majorité des auteurs confirment l'origine des cellules de castration aux dépens des cellules principales, mais il s'agit selon les uns d'acidophiles et selon les autres de basophiles. Ces divergences tiennent peut-être à l'animal envisagé, mais plus vraisemblablement à l'insuffisance des techniques histologiques,

Ces dernières conclusions s'appliquent par exemple également aux auteurs qui, comme VITTEK, soulignent simplement une variation du poids sans reconnaître une variation des types histologiques. La question appelle donc de nouvelles études ; soulignons simplement la grande probabilité d'une accumulation de l'hormone dans l'hypophyse de castrats. Elle se montre en effet plus active (en implantation) que l'hypophyse normale et d'autre part on observe après castration chez la femme, un excès d'hormone ante-hypophysaire mise en évidence par la R. A. Z.

(4) Réaction consécutive au développement d'une tumeur.

a) Chez les animaux porteurs d'une greffe de tumeur maligne GUYER et PEARL CLAUS (*Anatom. Record*, Avril 1932) confirment l'hypertrophie des basophiles décrite par ADDISON chez les castrats, retrouvent chez les rats porteurs de greffes néoplasiques cette même modification ainsi que l'activité plus grande (en implantations) chez les animaux impubères que celle de l'hypophyse normale.

(5) Sujets porteurs de tumeurs spontanées

b) Jusqu'ici nous n'avons pas trouvé d'étude histologique probante établissant l'hyperplasie réactionnelle. Par contre certains auteurs la considèrent comme établie en raison de la R. A. Z. positive, que donne l'urine de sujets atteints de cancers. Par exemple ENGEI. (*Med. Klin.* 1930 p. 1790) a eu dans 12 cas une réaction 1 avec œstrus chez des souris impubères dans 12 cas cliniques de cancers. Il conclut à l'hyperpituitarisme déclenché par la tumeur (d'où indication prophylactique de l'irradiation de la glande). En réalité cette réaction du lobe glandulaire, purement secondaire, est peut-être liée à une insuffisance endocrinienne génitale et ne doit pas être confondue avec la notion bien différente, et d'ailleurs discutable, développée par HOFBAUER, d'une action cancérogène exercée par les hormones hypophysaires. Nous allons y revenir plus loin.

(X) Conclusions sur l'unité ou la pluralité des hormones du lobe antérieur

Ce problème devait se poser rapidement à la suite des progrès réalisés dans les études expérimentales des hormones d'une part et celle des tumeurs de l'hypophyse de l'autre. Il conviendrait d'ailleurs de tenir compte également des autres actions hormoniques du lobe antérieur laissées de côté ici (action sur le métabolisme etc.) et même de celles de la neurohypophyse. Mais nous préférons rester dans les cadres de notre sujet en envisageant seulement les actions gonadique et somatique ; nous allons examiner successivement les arguments qu'on peut évoquer en faveur des deux doctrines.

(A) Hypothèse uniciste.

(1) *Arguments tirés de l'histologie normale*

Ils ont été apportés ou révisés par le professeur COLLIN de Nancy, après une série d'études minutieuses d'histologie comparée. Mais ils sont loin d'avoir tous la même valeur et même envisagés dans leur ensemble ils ne permettent pas de considérer la question comme résolue. La notion nouvelle d'un véritable cycle histologique œstrien dans l'hypophyse, si elle était confirmée, constituerait évidemment un argument puissant en faveur de la doctrine uniciste. (2) *Parallélisme entre le degré des réactions ovariennes provoquées et la dose des hormones en action (implants ou extraits) ; il constitue un argument de valeur appréciable. A vrai dire le parallélisme entre ces variations quantitatives des réactions génitales et celles du facteur hormonal hypophysaire reste toujours approximatif et difficile à préciser.* (3) *Possibilité d'obtenir alternativement ou successivement les deux réactions opposées par une simple variation de doses. Résultats positifs de COURRIER (1) et KHEL chez la chatte impubère, de WATRIN et FLORENTIN chez la femelle de cobaye.*

(1) Chatte mise au repos génital Pour mieux s'en assurer ces auteurs font une ovariectomie unilatérale, ce qui permet la vérification histologique du repos

(4) *Absence, inconstance ou caractère atténué des variations fonctionnelles suivant l'âge.*

Par exemple RASMUSSEN. (*Amer. Jour. or Path.* 1929) a étudié la proportion des différents types cellulaires dans l'hypophyse humaine adulte mâle. Les chromophobes représentent en moyenne 52 %, les acidophiles de 23 à 59 en moyenne 37 %, les basophiles les moins nombreux et les plus variables 5 à 27, en moyenne 11 %. Au-dessus de 50 ans il y a un peu plus de chromophobes et moins d'acidophiles (4 %). Pas de corrélation entre l'âge et la fréquence des acidophiles. On peut donc considérer, bien que l'argument reste théorique et discutable, que ces variations seraient plus marquées si la fonction de chaque variété cellulaire était vraiment distincte. (5) *Impossibilité d'obtenir isolément l'action lutéinisante*, accord presque général sur ce point. L'action préalable de l'hormone de maturation est nécessaire, L'extrait alcalin d'EVANS est purement lutéinisant selon cet auteur, mais les extraits alcalins ont donné à d'autres simultanément les deux actions folliculinisante et lutéinisante.

(B) En faveur de la pluralité des hormones

1° *Distinction des caractères cytologiques et même de la répartition topographique* (celle-ci chez certains animaux) des 3 trois types cellulaires.

2° *Apparition à des périodes différentes de l'organogénie* des divers types cellulaires. SMITH et DORTZBACH, (*Anatom. Record* 43, 1929) constatent que l'hormone de croissance apparaît dans l'hypophyse chez le fœtus du porc (9 à 11 cm.) bien avant l'hormone gonadotrope (18 cm.).

3° *Caractère fixe et spécial de la réaction gravidique et de celle qui suit la castration.*

4° *Répartition ou prédominance inégale des hormones* suivant les animaux : soulignée en particulier par LOEB (par exemple chez les cobayes prédominance d'hormone de maturation et

génital (petits follicules avec cavités réduites, épithélium plat de l'oviducte, etc.). Injections de quantités d'hypophyse variables qui allaient de 10 gr. (en 4 jours) à 20 gr. (en 12 jours). Avec les doses les plus faibles ovaires volumineux renfermant les follicules mûrs et normaux, hyperplasie utérine. Avec des doses plus fortes des follicules volumineux avec début d'atrésie lutéinique ; avec de fortes doses nombreux corps jaunes. Cette phase lutéinique ne s'est d'ailleurs pas produite d'emblée ; elle a été précédée d'une phase folliculaire. Conclusion : Contrairement à ce qu'avait dit Evans les extraits du lobe hypophysaire antérieur préparés par voie hydro-alcaline sont capables de déclencher chez la chatte une phase folliculaire et en augmentant les doses on obtient l'atrésie lutéinique des follicules mûrs.

chez le bœuf d'hormone de lutéinisation). En fait cet argument reste théorique et discutable dans la question de la pluralité.

5° *Pluralité physio-pathologique des tumeurs. Notion fondamentale.*

a) *Adénomes avec acromégalie* : relativement rares (1/5 des cas), issus exclusivement d'acidophiles (fait contesté par certains auteurs (ROUSSY) mais actuellement établi par les études de BAILEY et CUSHING et confirmé par la plupart des pathologistes, expérimentés, en particulier par ASKANAZY). Les cas d'acromégalie sans acidophiles ou d'adénomes acidophiles sans acromégalie restent rares ou douteux. D'autre part la rareté ou la diversité de troubles génitaux chez les acromégales s'expliquerait par l'atrophie inégale et inconstante des basophiles comme on va le voir à propos du groupe suivant (1). Donc ici confirmation du rôle d'élaboration par les acidophiles d'une hormone pure de croissance.

L'histopathologie de certains nanismes hypophysaires est à rapprocher des données précédentes comme confirmant l'élaboration de l'hormone de croissance par les acidophiles (2).

b) *L'adénome à cellules chromophobes* (le plus fréquent) ne donne pas d'acromégalie, mais seulement des troubles génitaux qui s'expliqueraient par la compression atrophique exercée par la tumeur sur les basophiles.

c) *L'adénome basophile pur* resté longtemps une curiosité anato-pathologique a été individualisé récemment par CUSHING et TEEL. Argument nouveau et décisif en faveur de la pluralité. Tumeurs intéressant les deux sexes. Syndrome spécial : obésité douloureuse parfois pléthorique, hypertension accompagnée de petites stries cutanées sur la paroi abdominale, hypertrichose, amé-

(1) HIRSCH. (Vien. Klin. Wochens. 1931. 29. 932). Sur 77 femmes opérées pour tumeur de l'hypophyse, 93,7 % de cas sans acromégalie présentaient des troubles génitaux, dans l'acromégalie, 57 % seulement. Il pense qu'en cas d'acromégalie, l'absence ou l'apparition de troubles génitaux dépend de la quantité de tissu anté-hyp. encore conservé. Les tumeurs à él. acidophiles exerçant une petite compression, gênent moins la fonction génitale. Les fonctions génitales intactes en cas d'acromégalie doivent faire penser à une destruction incomplète du lobe antérieur.

(2) SMITH et MAC DOWELL (Anatomical Rec. 46, 249, 1930) ont pu disposer d'un lot de souris chez lesquelles le nanisme apparaissait brusquement au 15^e jour et qui res'aient stériles. Ils ont trouvé un lobe postérieur normal, un lobe antérieur en atrophie scléreuse dépourvu d'éléments acidophiles, chromophobes fortement diminués. Dans la thyroïde les surrénales et les organes génitaux, réaction identique à celle des animaux hypophysectomisés. Les implantations quotidiennes de tissu hypophysaire faites à ces animaux ont permis de compenser (toutefois partiellement) les différences initiales avec les sujets normaux.

norrhée, atrophie ou régression des caractères sexuels secondaires, fragilité osseuse par décalcification (cyphose), hirsutisme et virilisme chez la femme, atrophie testiculaire chez l'homme, accroissement de la taille inconstant (hommes) ou même absent (femmes), pigmentation, glycosurie, asthénie et albuminurie inconstantes. En résumé syndrome d'apparence polyglandulaire souvent méconnu, à tort rapporté à la surrénale (syndrome de virilisme de GALLÉ) et dans lequel le rôle de l'hypophyse est confirmé par l'examen anatomo-pathologique (petit adénome parfois à peine visible qui dans certains cas (TEEL) a pu être annoncé avant l'autopsie). L'étude encore récente de CUSHING (1932) va certainement être suivie de la publication de cas analogues jusqu'ici méconnus ou classés dans les groupes divers (obésité endocrine, diabète des femmes à barbe, virilisme surrénal etc...) CUSHING a déjà noté que l'adénome basophile dans certains cas exceptionnels peut coexister avec l'acromégalie et sa tumeur acidophile. Mais la présence dans ces cas de signes d'hyperpituitarisme basophile confirme précisément au lieu de la diminuer, la valeur de ce syndrome.

Le chirurgien américain à la fin de son mémoire souligne comme suit son importance pour les problèmes généraux de l'endocrinologie et pour la R. A. Z.

1° Si la réaction d'A. Z. est vraiment due à l'excrétion d'une hormone secrétée par les basophiles, on aurait dû la trouver dans l'urine des malades du groupe précédent, ce qui n'est pas le cas.

2°) On s'explique mal que l'autopsie montre des ovaires atrophiques au lieu de l'hypertrophie folliculaire ou lutéinique observée plus haut dans les études expérimentales.

3°) L'hyperplasie secondaire du cortex surrénal souvent très marquée (au point d'avoir laissé croire à tort à un syndrome surrénal), ne paraît pas avoir été observée dans les études expérimentales chez les animaux traités par l'urine gravis.

Remarquons à ce propos que dans ces syndromes d'hyperpituitarisme tant acidophile (acromégalie) que basophile, c'est seulement dans la phase d'hypersécrétion active du début qu'on peut observer les modifications progressives des tissus et organes déterminées par les hormones.

Dans l'acromégalie si les études anatomo-pathologiques et cliniques doivent confirmer le caractère inconstant et surtout tardif des troubles génitaux par rapport aux déformations du squelette ce fait serait plutôt en faveur d'une compression atrophique secondaire, exercée sur les basophiles par une tumeur volumineuse même ancienne dégénérée ou kystique. Dans ce cas, la seule différence dans les troubles génitaux observé respectivement dans

les tumeurs à cellules chromophobes (sans acromégalie) et à cellules acidophiles (acromégalisantes), résulterait du volume ordinairement plus petit des secondes : ces troubles génitaux résultant dans les deux cas de l'insuffisance ou de l'atrophie des basophiles. Dans cette hypothèse la conception des hormones multiples serait la plus vraisemblable. Si au contraire des cas favorables avec autopsies, devaient confirmer histologiquement et cliniquement le synchronisme et la précocité des réactions génitales et en particulier leur analogie avec les phénomènes d'inhibition de l'œstrus et de lutéinisation déterminés expérimentalement par les hormones hypophysaires, on serait plutôt ramené à l'hypothèse uniciste. Toutefois les caractères spéciaux des modifications génitales dans les adénomes basophiles de CUSHING deviendraient alors difficiles à interpréter puisque l'acromégalie ne les montre pas ordinairement. Les nouveaux cas vraisemblablement appelés à se multiplier de ce syndrome de CUSHING-TEEL, permettront probablement de régler le problème, mais on devra surtout tenir compte des cas pris au début pour éviter l'erreur souvent commise autrefois dans l'histoire de l'acromégalie ; on sait en effet que dans de nombreux cas les dégénérescences (calcatoire, kystique) avaient fait douter à tort de l'hypersecrétion initiale.

Pour la question des réactions et lésions ovariennes dans l'acromégalie, on peut se reporter au mémoire important de TEEL. (*Endocrinology* 1929, N° 6) On sait que les femelles de rat chez lesquelles E. nous avait déterminé du gigantisme après injection prolongée de son extrait alcalin, présentaient une lutéinisation massive (faux corps jaunes par atrésie). L'utérus n'étant par contre guère augmenté et l'œstrus absent ou occasionnel. Au contraire dans l'acromégalie expérimentale de la chienne obtenue par TEEL avec PUTNAM et BÉNÉDICT à l'aide de ces mêmes extraits alcalins, ces atrésies traduisant l'action inhibitrice ou lutéinisante de l'hormone hypophysaire ne se retrouvent pas. *L'ovaire participe à la splachnomégalie, mais simplement par l'hyperplasie du stroma* et on retrouve seulement quelques follicules élargis et dégénérés.

TEEL, en présence de ces résultats discordants a comparé les lésions ovariennes de l'acromégalie humaine.

CUSHING et DAVIDOFF avaient étudié deux cas pouvant faire admettre une inhibition de l'activité ovarienne sous l'influence de l'hyperpituitarisme.

a) femme de 26 ans. Aménorrhée ; pas d'atrésie,

6) femme de 52 ans, ménopause à 40, ovaires petits et fibreux.

Au contraire la malade de TEEL âgée de 49 ans et en cours d'acromégalie depuis 7 ans est restée réglée sauf depuis un an. Une intervention (ovariotomie bilatérale) permit de constater une hypertrophie diffuse de la paroi musculaire de l'utérus, sans formations lutéiniques en excès dans l'ovaire. Ce cas important rétablit les analogies avec l'acromégalie expérimentale : Même splanchomégalie du tractus génital sans l'action inhibitrice sur l'ovaire.

BERBLINGER dans un de ses derniers articles (*Klin. Wochenschr.* 1932, p. 1329) se demande s'il ne faudrait pas faire intervenir une hypertrophie compensatrice des basophiles pour expliquer l'excrétion exagérée du prolane A, dans les cas d'acromégalie. D'autre part, les implantations aux animaux impubères de fragments des diverses variétés des tumeurs glandulaires devraient théoriquement déterminer des effets différents suivant les cas. Toutefois les premiers essais de KRAUS ne paraissent pas jusqu'ici répondre à ces espérances. Cet auteur (*Klin. Wochenschr.* 1932, N° 24, p. 1020), a obtenu des résultats sensiblement analogues (RI et début de R III) avec un adénome acidophile et un adénome basophile. Une tumeur à cellules chromophobes lui a permis d'obtenir rapidement les phénomènes de proœstrus avec maturation folliculaire (soit RI.). KRAUS incline donc à penser que les deux types cellulaires différenciés concourent à la production de l'hormone génitale. BERBLINGER ne croit guère à l'intérêt des implantations du tissu hypophysaire normal dans lesquelles les diverses variétés cellulaires restent confondues. Il remarque d'autre part « que la difficulté de séparer les deux prolans serait plutôt en faveur de leur élaboration par un même type cellulaire ».

6° Isolement des diverses hormones dans la préparation des extraits

Argument important mais, suivant les cas, très discutable en faveur de la pluralité. L'hypothèse suivant laquelle l'hormone de croissance est soluble dans les alcalis et l'hormone sexuelle dans les acides reste discutée. La distinction des deux prolans A et B (le premier apparaissant seul à la ménopause ou après castration) n'est pas un argument décisif en matière de physio-

logie hypophysaire puisque l'origine de la R. A. Z. est précisément contestée comme on va le voir plus loin. (1)

Il faut signaler toutefois que CLAUS pense avoir isolé sous forme cristalline l'hormone ante-hypophysaire stimulante.

Inégalité de résistance des diverses hormones

(7) *Inégalité de résistance.*

1° Aux agents chimiques. Beaucoup moins marquée pour l'hormone de croissance : destruction totale et rapide par 0,4 cc pour cent de tricrésol, (BUGBEE et SIMON) qui laisse au contraire intacte l'hormone gonadotrope. Idem destruction de la première par le phénol (PUTNAM, TEEL et BENEDICT) tandis que l'hormone gonadotrope résiste.

2° A la dessiccation. L'hormone gonadotrope (BUGBEE et SIMON) reste active après 8 mois : ici l'hormone de croissance résisterait également (VAN DYKE et WALLEN-LAUWENCE)

8 *Indépendance ou discordance des deux actions de croissance et de maturation génitale*

EVANS, avec son extrait alcalin a obtenu la croissance rapide ou exagérée sans maturation génitale. REICHERT, sur des jeunes chiennes hypophysectomisées et restées infantiles, obtient par des greffes quotidiennes de tissu hypophysaire, une maturité génitale sans que le poids et le squelette rattrapent le retard.

8 *Action excitatrice sur la thyroïde de l'hormone lutéinisante seule*

LÖEB, ARON et KLEIN, WATRIN ont bien étudié la réaction hyperplasique thyroïdienne après implantation ou injection d'extrait. Elle serait due exclusivement à l'hormone lutéinisante.

XI. L'opothérapie ante-hypophysaire et les troubles fonctionnels de l'appareil génital

Cette question qui a pris dans ces dernières années une grande importance ne nous intéresse ici que dans son rapport avec le mécanisme de la réaction d'A. Z.

On a utilisé des produits variables, extraits hypophysaires proprement dits, variétés commerciales diverses du prolan

(1) Selon HILL et PARKES en traitant par l'alcool de l'urine gravide on obtient avec l'alcool à 50° un produit surtout lutéinisant et avec l'alcool à 70° la substance stimulante.

extraits de l'urine, soit même directement des injections d'urine.

Les résultats sont jusqu'ici très variables ainsi d'ailleurs que les objectifs thérapeutiques envisagés. En France la récente étude de LAROCHE et SIMONNET est basée sur un nombre déjà important d'observations cliniques. Ces auteurs utilisent les extraits hypophysaires en injections. (a), Dans les cas les plus fréquents (aménorrhée) ils les emploient pendant les 10 ou 15 jours précédant la date de l'apparition présumée des règles ; ces extraits agissent ici sur le corps jaune (b). Dans d'autres cas les injections sont faites après les règles (pour activer la maturation des follicules) ; tandis que les extraits ovariens (folliculine) ont souvent l'inconvénient de faire avancer la menstruation, ce fait est exceptionnel avec l'hormone hypophysaire qui semble avoir une action plus douce et plus régulière (simple action excitatrice sur un phénomène physiologique). Aux Etats-Unis, études importantes de NOVAK. (a) Contre l'aménorrhée l'emploi simultané de la folliculine et de l'hormone lutéinique lui paraît indiquée ; mais l'absence (selon lui) d'un extrait lutéinique commercial satisfaisant lui fait adopter à la place de ce dernier, le prolan.

(b) De même dans le traitement de l'hyperplasie utérine et des hémorragies qui l'accompagnent l'opothérapie lutéinique serait le traitement logique, mais il emploie ici encore le prolan total, *en dépit de l'action stimulante du prolan A*. Il estime en effet avec WIESNER que cette dernière est immédiate, temporaire et neutralisée rapidement par le prolan B *dont l'action lutéinisante est plus prolongée et atteint son maximum tardivement*.

Quoi qu'il en soit le lien de l'aménorrhée avec certaines insuffisances hypophysaires paraît actuellement confirmé. DOTT et BAILEY ont souligné que ce symptôme pouvait en être le signe de début. On a même décrit (FRENKEL et GELLER, KLAFTEN) un type clinique spécial : aménorrhée ou dysménorrhée hypophysaire avec adiposité, hypoplasie génitale et lésions osseuses.

Les effets favorables de l'opothérapie ante-hypophysaire dans ces diverses insuffisances ovariennes sont en somme très variables, (1) ils se traduisent toutefois dans les cas d'aménorrhée an-

(1) Divers auteurs (MARIAN et PARKES, DODDS) remarquent toutefois que pour obtenir chez la femme des effets comparables à ceux réalisés expérimentalement chez les petits animaux de laboratoire il faudrait utiliser des doses énormes. Si l'on tient compte par exemple de la différence de poids chez la femme et la souris il faut multiplier par 2000 ; la dose utile chez cette dernière. Or la dose habituelle (unité souris) requise pour produire le simple œstrus vaginal doit être multipliée par 200 pour obtenir un œstrus complet (modification utérine et accouplement) il faudrait donc chez la femme utiliser dans une thérapeutique d'aménorrhée 2000×200 soit 400.000 unités souris. Il nous semble que cette objection trop théorique ne tient pas assez compte de la différence de susceptibilité des diverses espèces animales.

cienne qui réagissent favorablement par un ensemble de caractères communs (élargissement de l'utérus, énorme congestion des organes pelviens, hyperthermie locale (vagin, rectum), hémorragies (ne représentant pas toujours une menstruation vraie).

Divers auteurs ont observé, contrairement à LAROCHE et SIMONNET une ovulation accélérée avec augmentation des cycles menstruels.

XII. Les modifications de l'appareil génital après la radiothérapie hypophysaire.

Cette question a été ouverte par les études de FRANKEL et GELLER (1921) (Chez une lapine atrophie des organes pelviens 5 mois après une irradiation de la région hypophysaire). En 1922 HOFBAUER préconise la radiothérapie pour les hémorragies utérines (ménopause et myomes); plus tard il a montré qu'on peut obtenir des effets différents suivant les doses : les faibles étant efficaces contre l'aménorrhée, les fortes pouvant au contraire arrêter la menstruation chez la femme normale. Depuis lors cette thérapeutique des états génitaux par la radiothérapie hypophysaire a fait l'objet de nombreuses études qu'il n'y a pas lieu de résumer ici. Il est évident que l'interprétation des modifications génitales consécutives à la radiothérapie est elle-même liée aux problèmes envisagés plus loin de la localisation et de la diversité éventuelles des hormones hypophysaires. (1)

XIII. La R.A.Z. et le rôle éventuel de l'hypophyse dans les hyperplasies et les tumeurs.

Cette question intéressante a été ouverte par les études d'HOFBAUER qui, avec des arguments expérimentaux et anatomo-cliniques soutient en particulier que les hyperplasies et tumeurs du col de l'utérus par exemple, sont liées à un état d'hypersecrétion hypophysaire. Chez des femelles de cobayes adultes (normales ou castrées), les transplantations musculaires d'hypophyse, comme les injections d'extraits, déterminent une hyperplasie de l'épithélium pavimenteux et de la muqueuse du canal cervical (2).

(1) STOCKL vient d'observer après irradiation de l'hypophyse, l'apparition consécutive (entre les 9^e et 17^e jours) du prolan A dans l'urine.

(2) Il utilise un extrait alcalin selon la méthode d'EVANS (c'est-à-dire renfermant vraisemblablement l'hormone de croissance) en injections intrapéritonéales. Il a obtenu suivant les cas 1^o dans l'utérus des lésions de métrorrhée hémorragique : augmentation considérable de l'épaisseur de la muqueuse intra-utérine, parfois formations polypôides avec infiltration leucocytaire, nécrobiose etc. ; 2^o des proliférations suspectes analogues à la leucoplasie et qui jusqu'ici n'ont été observées expérimentalement qu'après irritation locale prolongée.

Divers auteurs ont développé des considérations de même ordre ou apporté des arguments pouvant les corroborer. Par exemple FRANKEL dans un cas d'hyperplasie de la muqueuse utérine a trouvé un lobe antérieur hypertrophié. MORHARDT rappelle dans l'acromégalie la fréquence du molluscum pendulum, et du cutis verticis gyrata (prolifération schwannienne et pigmentaire).

Tout récemment HOFBAUER a envisagé l'étiologie hypophysaire de certaines cystites chroniques. Sa doctrine est d'ailleurs contestée par divers gynécologues ou pathologistes ; par exemple HARTMANN et OLBERS remarquent que les modifications épithéliales du col utérin chez le cobaye peuvent s'observer chez cet animal au cours du cycle œstrien et n'ont pas le caractère pathologique qu'il leur attribue.

HOFBAUER lui-même dans son dernier mémoire (Klin. Woch. 1932 p. 1298) reconnaît que les implants hypophysaires ne représentent en effet qu'une exagération d'intensité des phénomènes normaux du cycle. Mais il maintient que ces formations précancéreuses peuvent subir la transformation maligne.

Il convient de rapprocher de ces faits : 1° *l'action expérimentale des hormones ante-hypophysaires sur les cultures et les greffes de tumeurs.*

SACHI a constaté que les cultures de tissu embryonnaire et de sarcome de Rous présentent une activité (oxydation) accrue si on ajoute un extrait hypophysaire ; BAKER et CARREL notent de même une prolifération plus rapide dans les cultures des cellules sarcomateuses, SEMURA id dans celles du myocarde embryonnaire de poulet. BALLEZ, SAMUEL et SIMPSON ont constaté chez des rats hypophysectomisés un ralentissement dans la croissance des greffes d'un épithéliome mammaire. BISCHOFF, MAXWELL et ULLMANN retrouvent ce retard après curiethérapie ou radiothérapie de la région hypophysaire (le poids total des animaux est également diminué).

2° *Les effets des extraits hypophysaires dans la thérapeutique des cancers humains.*

Ici résultats discordants ; certains résultats favorables ont été obtenus, contredisant ainsi les faits anatomo-cliniques et expérimentaux précédents. SUSMANN a soutenu que l'opothérapie hypophysaire aurait des effets favorables sur les tumeurs malignes. Mais des recherches de vérification faites récemment en Angleterre ont abouti à des résultats négatifs. Plus récemment ZONDEK, A., ZONDEK BERNARD et HARTOSAL ont insisté sur les effets favorables obtenus par injections intra-veineuses de prolactin dans les cancers humains (estomac, intestin). Ils ont également étudié

l'action de ce dernier sur les greffes de tumeurs de souris ; alors que d'autres hormones (adrénaline, insuline) n'ont exercé aucune action, le prolan A en injections a donné une action inhibitrice très nette (1).

En définitive les rapports éventuels des hormones ante-hypophysaires avec la croissance des tumeurs font l'objet d'interprétations et même de constatations contradictoires. Ce même désaccord règne parmi les gynécologues et les expérimentateurs lorsqu'il s'agit d'apprécier l'action plus ou moins nocive que la gestation normale exerce sur l'évolution générale des tumeurs spontanées ou greffées, (chez les animaux la tumeur subit souvent un ralentissement temporaire qui ne se retrouve pas aussi nettement en pathologie humaine).

Ces constatations préliminaires étant ainsi exposées nous pourrions maintenant envisager la fréquence de la R. A. Z. dans les tumeurs et son intérêt éventuel pour leur diagnostic.

C'est presque exclusivement la R. I. qu'on a pu observer.

Sur 118 cas où elle a été recherchée, ZONDECK signale son absence dans des tumeurs bénignes de l'ovaire (en particulier en cas de kyste dermoïde). Sur 13 fibro-myomes utérins, entre 39 et 50 ans, 9 R. négatives et 5 positives (ordinairement en rapport avec la croissance rapide ou même la fonte kystique). Un fibrome volumineux stationnaire dépassant l'ombilic a donné une réaction négative, et un petit fibrome sous-muqueux à accroissement récent une réaction positive.

Nombreuses réactions positives dans les cancers des organes génitaux externes (vulve, clitoris ; 3 cas) du col utérin (33 fois sur 40). Ici la réaction peut persister trois mois après l'hystérectomie simple ; si on a enlevé les ovaires elle ne disparaît pas (R-I de castration).

Pour les cancers extra-génitaux fréquence moindre : 5 sur 14 cas. Idem chez l'homme : 4 sur 30.

Ce premier bilan de la R. A. Z. dans les tumeurs ne va pas tarder à se compléter ou même à se modifier, mais dès maintenant on peut remarquer que la présence du test à la ménopause

(1) Les injections commencées le lendemain de la greffe sont continuées pendant 22 jours, les résultats se manifestent à partir du 12^e. La tumeur ainsi traitée montre dans 85 % des cas un arrêt de croissance se traduisant par une diminution considérable des greffes par rapport à celle des témoins. Au passage suivant le développement est minime ou même nul,

restreint considérablement sa valeur dans le diagnostic des tumeurs en gynécologie.

ZONDECK et plus récemment ENGLE considèrent ici la réaction comme l'expression d'une réaction d'hyperpituitarisme de défense. En réalité cette interprétation est purement théorique et sans doute provisoire.

Cette question du Prolan-diagnostic des tumeurs se trouve d'autre part compliquée par l'action de la radiothérapie elle-même.

GOSTIMROWICZ (*Munchen. Med. Woch.* 1931, p. 2108) dans 20 cas de tumeurs a vérifié que le tissu néoplasique ne donnait pas la réaction du prolane A — dont l'origine devrait donc être cherchée dans l'hypophyse —. Il a d'autre part étudié l'action de la radiothérapie sur 70 cancéreux répartis en 5 groupes : (a) avant le traitement, (b) après une application, (c) avant la seconde, (d) après la seconde, (e) longtemps après les applications. La réaction fut positive dans 63/100 du groupe a, 85/100 des gr. b et c, 100/100 du gr. d. Le groupe e donne un taux décroissant qui après six ans était en moyenne de 50/100.

Il admet donc une excrétion hypophysaire accrue liée soit à la cytolysse du tissu néoplasique, soit à une stimulation directe par les rayons.

CHAPITRE V

La R. A. Z. et le syndrome humoral de gestation chez les sujets mâles atteints de chorio-épithéliome

Historique

L'histoire des formations chorio-placentaires dans les embryomes des sujets mâles s'est ouverte avec les études du pathologiste viennois, SCHLAGENHAUFER qui établit le premier les analogies avec les néoformations typiques de l'utérus. Avant lui certains auteurs (WALDEYER et M. CALLUM) avaient observé, sans toutefois en donner une interprétation rationnelle, les curieuses infiltrations néoplasiques d'aspect polypoïde à l'intérieur des veines iliaque et cave dans l'évolution de certaines tumeurs malignes du testicule. Leur identité avec les grappes caractéristiques de la môle hydatiforme n'avait pas été reconnue.

D'autre part à une date encore plus ancienne divers auteurs français avaient reconnu les premiers dans les tumeurs du testicule le caractère spécial de ces dispositions, et en particulier les cellules géantes multinucléées. Mais les relations intimes de ces derniers avec les vaisseaux leur avaient laissé croire à tort qu'il s'agissait d'une néoformation angioplastique d'origine vasculaire : études de MALASSEZ et MONOD (1878), de CARNOT et MARIE (1898) de DOPTER (1900). Cette même conception fut acceptée et développée par WLASSOW (1900) à propos de 4 cas (dont la nature chorio-placentaire résulte en réalité avec évidence de la description et des figures). Dans un de ces cas les métastases spléniques montraient du syncytium cillé et dans deux autres on trouvait des tissus multiples. Néanmoins l'auteur *écarte le diagnostic d'embryome en raison de l'absence des ébauches endodermiques*. De même tout en reconnaissant les homologues de structure avec le chorio-placenta utérin, il n'osa pas en tirer la conclusion qui s'imposait et adopta simplement le terme d'épithélioma syncytiomateux du testicule. A la suite de SCHLAGENHAUFER une série d'études anatomiques

cliniques vinrent confirmer, d'après l'histo-pathologie, cette identité des placentomes utérins et testiculaires et l'origine de ces derniers aux dépens d'un embryome fut généralement adoptée. Il convient de citer, en raison de leur importance ou des discussions auxquelles elles donnèrent lieu dans les sociétés savantes, les études de PICK, RISEL, ASKANAZY en Allemagne, TEACHER-BRYCE en Angleterre, FRANCK JAKSON, WOGLOM aux Etats-Unis. Du reste les tumeurs du testicule n'étaient plus les seules en jeu puisque le placenta était observé au niveau de la glande pinéale (Askanazy) et dans les embryomes du médiastin (TEACHER). Dès cette époque apparurent les premières divergences ou interprétations en ce qui concerne l'origine exacte et la signification des formations chorio-placentaires. Alors que SCHLAGENHAUFER (avec raison selon nous) les identifiait aux formations annexielles (membranes d'un œuf tératologique). PICK au contraire ainsi que RISEL envisageraient plutôt leur origine aux dépens des ébauches neuro-embryonnaires du système nerveux central.

Nous trouvons ensuite dans l'étude de la question une seconde phase qu'on peut qualifier d'embryologique par opposition à la précédente exclusivement anatomo-pathologique. Elle est liée aux progrès apportés par les études de morphologie et d'ontogénie, en particulier celles de HUBRECHT. L'éminent anatomiste hollandais a mis en évidence l'existence dès les premiers stades de développement de l'œuf, des Vertébrés et même des Invertébrés, d'une formation périphérique issue des blastomères ectodermiques mais se distinguant rapidement de l'ectoderme. *Il a donné le nom de trophoblaste à cette formation spéciale* qui engendre chez le mammifère le chorio-placenta et qui offre des dimensions extraordinairement étendues par rapport à l'embryon.

Parmi les conclusions de HUBRECHT on a contesté seulement celles relatives à certaines homologues théoriques d'embryologie comparée. Les nombreuses études consécutives ont confirmé cette spécificité morphologique du trophoblaste, en y ajoutant celle d'une spécificité histo-physiologique (élaboration de graisse, de glycogène, de ferments) sur laquelle on insistera plus loin.

La troisième période (actuelle) qui vient à peine de s'ouvrir a bénéficié des progrès réalisés par l'endocrinologie génitale et en particulier de la réaction humorale découverte par ASCHHEIM et ZONDEK. La valeur fonctionnelle des extraits placentaires a été précisée par les travaux des physiologistes, en particulier l'école de COLLIP. D'autre part la réaction physiologique de la grossesse est depuis deux ans l'objet d'innombrables applications au diagnostic et au pronostic des néoformations placentaires bénignes

ou malignes chez la femme. Dans le cours de ces derniers mois, elles se sont étendues à l'étude des tumeurs testiculaires à la suite des travaux de FERGUSON et de ses collaborateurs au Memorial Hospital à New-York.

Le nombre des cas publiés de tumeurs testiculaires avec formations placentaires typiques atteint actuellement 120. Le mémoire de HANDFIELD-JONES en donne un tableau synoptique complet jusqu'à l'année 1926. Lorsqu'on compare les examens histologiques on trouve qu'il existe une série de transitions entre les cas où les formations chorio-placentaires sont rares et disséminées au milieu des autres dérivés et ceux dans lesquels leur action destructive a fait disparaître progressivement ces derniers. Il est inutile pour notre étude de décrire les diverses variétés anatomo-cliniques résultant de la dégénérescence maligne des embryomes. Elle ne provient d'ailleurs pas toujours du placenta lui-même, mais aussi, (bien que plus rarement) des autres tissus, en particulier du neuro-ectoderme et du muscle. On peut se reporter sur ce point à la description et aux figures données par PEYRON dans la thèse de WAELENS. Notons simplement que cette dégénérescence maligne des embryomes est beaucoup plus fréquente au niveau du testicule que dans l'ovaire, ce qui est peut-être en rapport avec la présence dans le premier cas d'une tunique fibreuse plus résistante empêchant la tumeur de revêtir le type kystique dermoïde. Nous allons ici nous borner à envisager les formations trophoblastiques sous leurs deux aspects: l'un facile à reconnaître; type adulte ou chorio-placentaire; l'autre différencié, polymorphe, plus difficile à identifier, le choriome pur de PICK et de PEYRON.

I. — *Première variété.* Placentome proprement dit.

Les auteurs qui ont fait des objections ou des réserves sur la nature placentaire des amas néoplasiques n'ont certainement pas disposé des cas favorables, qui ne laissent aucun doute sur leur identification. Certains des cas étudiés par PEYRON avec HARTMANN et MENETRIER montrent, soit dans la tumeur primitive, soit dans les métastases, des zones très étendues dont la structure est identique à celle des tumeurs utérines du type habituel. On peut dire que les tumeurs du testicule constituent un matériel plus favorable que celles de l'utérus pour mettre en évidence l'amiboïsme et les affinités vasculaires de la lignée trophoblastique. C'est le cas par exemple d'un embryome malin extirpé par HARTMANN chez un soldat américain hospitalisé à l'Hôtel-Dieu de Paris pendant la guerre. *De volumineux amas syncytiaux entre lesquels s'intercalent des cellules de Langhans et des élé-*

ments choriaux migrants ont été saisis par la fixation au voisinage d'un vaisseau sanguin vers lequel ils paraissent se diriger ; les parois vasculaires, bien que bordées de cellules néoplasiques en de nombreux points de leur périphérie, sont encore intactes par places, mais il est probable que quelques heures ou quelques jours plus tard l'effraction des endothéliums eût été aussi complète que dans les zones adjacentes.

De même ces formations chorio-placentaires présentent des particularités topographiques assez rares dans les tumeurs utérines malignes du type habituel et qui s'apparentent plutôt aux dispositions de la môle hydatiforme. Les massifs chorio-placentaires résultent ici également de la transformation maligne du revêtement des villosités. Mais il s'agit de môles polymorphes rudimentaires, aux franges encore indifférenciées, dans lesquelles le syncytium atypique n'apparaît que dans de très rares points.

Or ces points, comme l'ont bien souligné PEYRON et CORSY, ne correspondent jamais à la périphérie des microkystes choriaux en rapport avec le stroma qui représentent ici le mésenchyme de l'œuf), mais à leur lumière, c'est-à-dire au pôle interne, où à la face trophoblastique destinée à entrer en contact avec le tissu maternel. Cette différenciation ainsi partielle et inconstante du syncytium trophoblastique peut s'effectuer dans les points où les microkystes ont un contenu liquide ou hémorragique assez abondant. Ce fait cadre exactement avec la conception déjà ancienne de PETERS, qui, dans la nidation de l'œuf, subordonne la genèse du syncytium à l'hémorragie maternelle. A signaler enfin quelques détails précis qui se retrouvent dans les placentomes utérins. (a) Formes de transition entre la mosaïque des cellules de LANGHANS et le vernis syncytial.

b) Présence de trainées de fibrine en bordure des lacs sanguins.

c) Présence de cils vibratiles à la périphérie des bandes syncytiales ; ces dernières particulièrement typiques dans un cas de CARTER WOOD, sont expressément signalées dans plusieurs observations.

Confirmation embryologique

BRACHET a obtenu des cultures de vésicules blastodermiques de lapin en milieu plasmatique mâle aussi bien que femelle (les œufs étant prélevés dans l'oviducte antérieurement à leur fixation au niveau de l'utérus). Ces cultures ont montré des blastodermes au stade didermique et même tridermique avec un ectoplacenta pourvu de syncytium.

MAXIMOW qui, après BRACHET a également utilisé l'œuf de lapine (à des stades d'ailleurs divers), a donné de belles figures montrant l'extraordinaire amiboïsme des éléments trophoblastiques et, leurs aptitudes envahissantes vis-à-vis des autres tissus. Ces données convergentes apportées par les cultures et les tumeurs confirmant que les premières différenciations de l'œuf, en particulier le trophoblaste, peuvent apparaître même en l'absence du milieu et du facteur spécifiques apportés par l'utérus et l'ovaire. *L'œuf représente ainsi un mécanisme tout monté qui se déclenche à coup sûr sous l'influence d'un déterminisme héréditaire, pourvu qu'il trouve un trophisme favorable.*

Confirmation physiologique

Les cas d'hypertrophie mammaire avec production de colostrum ou de lait sur lesquels HARTMANN et PEYRON avait insisté dans la discussion ouverte en 1919 à l'Association française pour l'étude du Cancer sont devenus plus nombreux. Nous disposons aujourd'hui des cas suivants. 1° 4 cas avec R. A. Z. positive résumés plus haut.

HEIDRICH-MATTHIAS et FELS, HADY, WEINSTEIN, CHEVASSU (Il y aurait également un des cas de FERGUSON, mais nous avons vu qu'il est difficile de savoir s'il a été accompagné de R. I ou des trois réactions).

2° Cas où la réaction d'A.Z. n'a pas été pratiquée.

Il en existe sept.

GARBARINI. Testicule 29 ans. Trois mois après l'apparition de l'embryome, hypertrophie mammaire avec écoulement de colostrum.

WARTHIN. H. de 34 ans. Ses deux seins ont augmenté de volume comme au début d'une gestation, l'un d'eux, très dur est extirpé parce que l'on croit à une tumeur. On fait l'ablation de la tumeur testiculaire tardivement reconnue, la tuméfaction de l'autre sein s'affaisse puis réapparaît à nouveau à la phase de cachexie terminale (métastases hémorragiques multiples). Histologiquement chorio-épithéliome typique dans la tumeur primitive et ses métastases (rein, foie, poumon, tube digestif).

COOKE. Homme 26 ans. Chorio-épithéliome pur. Pas d'autres dérivés dans la tumeur primitive et les métastases. Noyaux viscéraux multiples (cerveau, foie, rein, estomac, péritoine (thyroïde) hypertrophie mammaire surtout à gauche, colostrum à la pression.

SIEGMUND. Testicule, métastases chorio-épithéliomateuses. Accroissement très marqué de la glande mammaire dans les deux derniers mois de la vie du malade.

HERZENBERG. H. de 24 ans. Testicule gauche, gynécomastie deux semaines avant la mort. Métastases multiples dans les poumons, le foie, les reins, la rate et les ganglions rétropéritonéaux. Gynécomastie. Vérif. histologique.

TANSEY et UTZ. Mémoire non accessible.

SCHULTZE. H. 23 ans. Tératome rétropéritonéal avec deux formations différentes : chorio-épithéliome et cancer médullaire, nombreuses métastases, soit hémorragiques, soit blanches, dans les ganglions trachéo-bronchiques, les poumons, les reins, la surrénale droite, le foie, atrophie des testicules, gynécomastie 7 semaines avant la mort.

Il est très probable qu'à la suite de l'application de la réaction biologique de la grossesse au diagnostic des tumeurs ces réactions gravidiques de la mamelle seront signalées plus fréquemment.

Remarquons en terminant que ce syndrome précis d'imprégnation mammaire gravidique paraît bien distinct de celui d'accroissement somatique et génital exagéré, dont quelques rares cas ont été signalés dans des embryomes du testicule (cas anciens ou douteux, MOREAU, 1815), ou de l'ovaire (HARRIS, fillette de 10 ans, 1920. SURGERY, 1925, p. 191).

En résumé nous disposons d'une série de cas encore rares mais établissant déjà que les embryomes des sujets mâles, quel que soit leur siège, peuvent déterminer dès l'apparition des formations chorio-placentaires un syndrome d'imprégnation gravidique (colostrum ou lactation, folliculinémie, R. A.Z. positive).

Il est intéressant de se reporter aux Bull. de l'Ass. pour l'étude du Cancer (1919 et 20, T. 8 et 9). On y retrouvera à la suite des démonstrations de A. PEYRON, une discussion avec Roussy, ce dernier constatant la nature placentaire rapportait les apparences syncytiales à des lésions dégénératives. PEYRON lui répondait que cette opinion peut sans doute être admise dans certains cas et pour des aspects particuliers, mais qu'il aurait dû examiner un matériel plus étendu pour pouvoir comparer utilement aux divers stades les formations de tumeurs et les ébauches trophoblastiques de l'œuf. *Actuellement la question peut être considérée comme réglée par l'accord presque unanime des pathologistes sur les dispositions des tumeurs, par les données récentes de l'embryologie générale et expérimentale, (cultures) et surtout par la démonstration du syndrome humoral gravidique traduisant l'action du placenta.*

(II) Seconde variété

Epithélioma chorio-ectodermal indifférencié ou choriome pur

Ici au contraire persistent de nombreuses difficultés et divergences que la R. A. Z. contribuera certainement à résoudre. Nous allons résumer brièvement la description histologique donnée par PEYRON avec HARTMANN et MÉNÉTRIER, confirmant en la complétant sur certains points celle de PICK. Ils considèrent comme point de départ du choriome certaines formations kystiques qui disparaissent à un stade avancé avec une rapidité inégale suivant les tumeurs après avoir proliféré suivant le type bien connu de l'épithélioma papillifère. Ces kystes sont primitivement tapissés par un épithélium unistratifié composé suivant les points de cellules cubiques ou cylindriques pouvant faire place à un revêtement endothéliforme.

Lorsque la paroi est pluristratifiée les cellules affectent des formes cubiques ou polyédriques assez variables et les limites cellulaires perdent de leur netteté. Toutefois certaines parois kystiques accusent leur origine chorio-ectodermique avant que la prolifération cellulaire ait déformé leur topographie primitive. Leur revêtement est parfois irrégulièrement plissé comme les franges d'une môle hydatiforme et on peut trouver à une des extrémités un revêtement unistratifié de cellules cubiques tandis qu'à l'autre s'accuse déjà comme dans une vésicule molaire, le contraste entre une formation pluristratifiée d'éléments cellulaires vésiculeux et clairs (futurs cellules de LANGHANS) et un syncytium rudimentaire apparu en bordée. Toutefois, les dispositions aussi typiques sont rares et généralement c'est l'étude des bourgeons pleins issus des parois kystiques qui permet de conclure à la nature trophoblastique.

(a) Dans un premier type les cellules néoplasiques ont généralement des limites cellulaires nettes un cytoplasme clair un noyau hypo-chromatique avec des incisures et des formes lobées fréquentes, manifestement liées à la multiplication amiotique. Ces éléments représenteraient un type embryonnaire de la cellule de LANGHANS plus ou moins modifiée par des facteurs d'ordre mécanique ou trophique. Fait curieux la tendance au syncytium y fait ordinairement défaut.

(b) Dans un deuxième type les bourgeons épithéliaux pleins se creusent de cavités irrégulières destinées à entrer ultérieurement en rapport avec les endothéliums vasculaires. Ce processus complexe conduit finalement à l'apparition de lacs sanguins rap-

pelant en dépit de leur topographie plus irrégulière l'aspect d'alvéoles pulmonaires et renfermant des globules rouges et lancé avec des vestiges d'endothélium. Les parois de ces lacunes vasculaires sont alors constituées par des travées épithéliales irrégulièrement effilochées et dans lesquelles les limites cellulaires ont disparu ; les endothéliums paraissent successivement modelés, perforés et enfin envahis par ces traînées dont les aspects endothéliiformes défient toute description.

(c) Lorsque les connexions vasculaires s'établissent plus tardivement les bourgeons et massifs épithéliaux peuvent se développer sur des surfaces plus étendues et constituer longtemps des sortes de réseaux rappelant un mésenchyme dense ou un reticulum embryonnaire. Aussitôt qu'ils sont abordés par les axes vasculaires, les syncytiums font leur apparition.

Ces trois modalités se combinent ou prédominent de façon variable suivant les cas.

Histologiquement l'origine trophoblastique s'impose lorsqu'on ne peut retrouver les images d'incorporation et de destruction intracellulaire des hématies analogues à celles bien connues dans l'épithélium chorial normal (fig. 34 et 35 de WAELEKENS). Mais elles sont plutôt difficiles à retrouver et à identifier. Si l'on met à part cet élément précis mais inconstant du diagnostic histologique apporté par HARTMANN-MENETRIER et PEYRON il faut reconnaître que les dispositions polymorphes du choriome ont été jusqu'ici simplement identifiées par leur air de famille et leur transition avec celles des chorioplacentomes.

Ainsi s'explique qu'en l'absence de ces derniers d'excellents pathologistes aient pu envisager des origines différentes, par exemple wolffienne (Masson dans son précis) ou neuro-épithéliale (études de Heijl sur les embryomes). D'où précisément l'utilité de la R.A.Z. pour établir ou écarter suivant les cas, l'origine trophoblastique. Il est très probable que la réaction (ou du moins R-III) restera négative dans les embryomes bénins, dans la dégénérescence maligne des diverses ébauches neuro-épithéliales, endodermiques et wolffiennes. Nous avons pu examiner les préparations d'un cas particulièrement intéressant du Prof. DUNN destiné à être publié (1) et récemment communiqué à A. PEYRON.

Il tendrait à confirmer que les nappes diffuses ou les amas alvéolaires du choriome peuvent, même lorsque les syncytiums

(1) Il s'agit d'une métastase ganglionnaire d'un embryome testiculaire ayant déterminé la R.A.Z. Les cavités vasculaires sanguines sont distendues par une néoformation papillifère rappelant celle d'une môle mais dont les éléments gardent un caractère indifférencié avec des nappes diffusiles susceptibles

y sont rares ou frustes, élaborer l'hormone donnant la R. A. Z.. Mais la réaction va être particulièrement utile en clinique pour le diagnostic avec le séminome. On sait que ce dernier individualisé en France par CHEVASSU est resté méconnu ou contesté par divers auteurs, en particulier dans les travaux allemands et surtout américains. La notion inexacte de son origine conjonctive soutenue de façons diverses par KROMPECHER et CAVAZZANI (endothéliome), BORST (tissu conjonctif), VON HANSEMAN (cellules interstitielles), vient encore d'être reprise récemment par SIMMONDS qui, dans l'Anatomie Pathologique d'ASCHOFF rapporte la tumeur au stroma intercellulaire. Mais la confusion la plus fréquente a été commise avec les embryomes : on la retrouve dans les études de WILMS et de RIBBERT, et plus récemment d'EWING, de CROWLEY et MARTLAND, décrivant le séminome du testicule comme un carcinome embryonnaire ; dans celles de R. MEYER (décrivant celui de l'ovaire comme dysgerminome), de ROUSSY et HUGUENIN (1), dans celle toute récente d'OBERNDORFER (article important sur les tumeurs du testicule dans le traité d'Anatomie Pathologique de HENKE et LUBARSCH).

En fait, sans vouloir aborder ici l'étude de cette question qui sera reprise prochainement dans une monographie du laboratoire d'A. PEYRON, nous pouvons dire qu'aucune étude histologique précise n'est venue encore infirmer la doctrine faisant du séminome *une tumeur sui generis commune aux deux sexes mais issue de cordons génitaux mâles (en fait ou potentiellement)*.

PEYRON dans la série de ses études avec PETIT, MÉNÉTRIER, CORSY et MONTPELLIER, a complété les données initiales de CHEVASSU par des faits nouveaux tirés de la pathologie comparée (cheval, taureau, chien) et surtout d'une histologie plus précise. Il a pu dans le séminome au début retrouver à l'état plus ou moins typique le cristalloïde d'origine mitochondriale commun aux cellules de SERTOLI et aux gonies souches et qui permettrait de rapporter plus spécialement à ces dernières cette tumeur très radiosensible.

de laisser croire à tort à un séminome. Il s'agit probablement d'un choriome avec par places genèse de syncytiums placentaires frustes. Il sera intéressant de se rapporter au mémoire du savant professeur de Glasgow qui donnera probablement la comparaison détaillée de ces dispositions et de celles de la tumeur primitive.

(1) Ces auteurs ont décrit une tumeur maligne du testicule dont la ressemblance (en réalité superficielle) avec le séminome, les conduit bien à tort à mettre en doute la réalité de ce dernier type ; il s'agit certainement d'un embryome. (Annales d'Anatomie pathologique 1924).

A quoi tient donc cette confusion apparente du séminome avec les embryomes malins ? A plusieurs faits d'une fréquence inégale souvent confondus bien que différents suivant PEYRON :

1° *Coexistence de deux néoplasies distinctes.*

A distance ou au contact d'un embryome bien développé ou déjà transformé on retrouve un petit nodule de séminome au début, vraisemblablement secondaire ou tardif et consécutif à l'involution des tubes séminifères comprimés ; il en existe un cas particulièrement net d'HARTMANN, MÉNÉTRIÉ et PEYRON (Bull. Ass. du Cancer, mai 1922), un autre de Ferrero (Acad. de Méd. de Turin 1921).

2° *Simple dégénérescence maligne d'un embryome* (choriale ou même neuro-épithéliale, simulant par ses nappes diffuses la topographie du séminome. En réalité selon PEYRON la distinction, est maintenue par l'absence ou la rareté des cinèses, la prédominance des amitoses, la fréquence des noyaux irréguliers et des éléments multinucléés, la persistance de dérivés multiples (en particulier de microkystes glanduliformes toujours absents dans le séminome) l'évolution clinique différente et plus rapide, la précocité des embolies par voie sanguine (dispositions papillifères ou molaires), la radiosensibilité nulle ou moins marquée (documents encore rares).

3° *Développement occasionnel dans un séminome de syncytium purement dégénératifs.*

S'observe assez facilement, surtout dans les zones nécrotiques mais on n'a jamais démontré leur passage à des formations chorio-placentaires authentiques (1).

Il faut citer ici les importantes recherches de MICHAŁOWSKI (Virchow Archiv. 1928). Cet auteur poursuivant des recherches sur les lésions produites dans le testicule par des injections de solutions caustiques (Chlorure de Zinc) fut ainsi conduit presque par hasard à obtenir la reproduction expérimentale d'un embryome. Les animaux ainsi traités peuvent montrer en effet au bout de plusieurs mois des tumeurs de type tridermique avec en particulier des formations neuro-épendymaires et des cellules nerveuses ne laissant aucun doute sur le diagnostic (confirmé d'ailleurs par le Pr ABRIKOSOFF de Moscou). L'hypothèse la plus vraisemblable est d'admettre que cette néoformation est issue de go-

(1) AHLSTROM dans son importante étude (Acta. Path. Scandinavica 1931 p. 213-257) a étudié trois cas de chorio-épithéliomes dont un sur ectopie. Il émet l'hypothèse peu vraisemblable que le syncytium sertolien peut être le point de départ du chorio-placenta.

nies souches peu différenciées, et c'est bien l'opinion de MICHAÏLOWSKI qui écarte cependant on ne sait trop pourquoi, la notion de parthénogenèse. Le terme d'éphébogenèse employé par BOSÆUS dans ses études sur les embryomes expérimentaux serait sans doute ici mieux indiqué.

Quoi qu'il en soit ces résultats qui appellent naturellement une confirmation, nous éloignent complètement comme le remarque WAELKENS, de l'ancienne conception sur l'origine blastomérique des embryomes dans laquelle *l'embryome représenterait une malformation congénitale comme les gémellités parasitaires*. Nous avons mentionné ici ces travaux parce que dans certains cas MICHAÏLOWSKI obtient, au lieu d'embryomes, une prolifération diffuse rappelant la séminome. On pourrait donc invoquer ces faits contre l'individualisation de ce dernier type, mais il ne faut pas perdre de vue que la néoformation de cellules souches goniales même si elle doit se confirmer ici, est parfaitement compatible avec la distinction suivant les cas, des deux complexes, néoplasiques, l'un. organoïde et mâle (séminome), l'autre de type femelle et parthénogénétique (embryome).

4°. Il faut enfin tenir compte ici de l'existence éventuelle des tumeurs d'origine wolffienne décrites par certains auteurs qui les rapportent soit aux formations normales du testicule adulte : rate et tubes droits observations d'OBERNDORFER de GIOJA monographie importante sur les t. du testicule (*Pavie 1933*) soit aux éléments d'un embryome. Cette origine wolffienne, bien que théoriquement séduisante, en particulier pour le premier groupe (explication facile de certains cancers post-traumatiques) ne nous paraît pas avoir été jusqu'ici établie avec certitude et les quelques descriptions détaillées jusqu'ici apportées peuvent s'appliquer aussi bien à des embryomes.

En résumé cet exposé rapide apporté sur les diverses variétés évolutives des embryomes confirme la nécessité de documents histologiques précis et explique les descriptions peu nettes ou contradictoires apportées dans de nombreux mémoires même récents. Cette question difficile est destinée à s'éclairer par l'application de la R. A. Z., et il en sera probablement de même pour les sarcomes autrefois exagérés, (étude récente de DEW dans *Surgery* Avril 1928) ainsi que pour les tumeurs des cellules interstitielles. Nous avons dû laisser de côté, malgré leur intérêt, une série de points importants qu'il nous suffira de mentionner.

a) La fréquence relative des divers types de tumeurs testiculaires. On trouvera dans l'article d'OBERNDORFER (*Traité d'anat.*

pathol. de HENKE et LUBARSCH,) des données complétant celles apportées dans la thèse de WALKENS. Notons seulement que la distinction des divers types néoplasiques reconnue par FERGUSON et ses collaborateurs du Memorial Hospital et qui ont été indiqués plus haut, n'a été jusqu'ici accompagnée d'aucune statistique. Consécutivement la distinction des taux correspondants de la R. A. Z. nous paraît garder un caractère provisoire.

b), les analogies évidentes des placentomes testiculaires avec ceux de l'utérus, en ce qui concerne les phénomènes de nécrose et même de régression complète spécialement dans les tumeurs primitives, (on peut noter simultanément un développement énorme des métastases viscérales). Soulignons spécialement l'intérêt des cas de ROSS, de PRYM (Virch. T. 265, 1927), de DELITALA [Monographie importante sur les tumeurs du testicule parue dans *Studi Sassaresi* à Sassari 1928]. Pour la même question dans les tumeurs utérines, voir la monographie de SUNDE, sur le chorio-épithéliome dont un bon résumé en anglais est donné dans les *acta Gynecologica Scandinavica* 1921.

c) Le mécanisme des métastases.

AHLSTROM a probablement exagéré l'importance de la voie lymphatique par rapport aux vaisseaux sanguins proprement dits. Mais un problème plus difficile à résoudre est celui de la présence des tissus multiples, en particulier dans les métastases pulmonaires. Ce fait important qu'EWING le premier a bien mis en évidence tendrait à faire admettre que des éléments de la tumeur primitive peuvent garder longtemps un caractère indifférencié et des potentiels multiples. Cette opinion reste toutefois discutable car on connaît déjà l'existence de métastases mixtes dans les épithéliosarcomes spontanés ou expérimentaux des organes.

d) L'origine de l'embryome lui-même.

WALKENS dans un exposé auquel nous n'avons rien à ajouter montre que le problème se présente dans les mêmes conditions biologiques et avec les mêmes difficultés pour les divers embryomes viscéraux. Contrairement aux assertions qu'on retrouve dans les manuels même les plus récents, la notion d'une parthénogenèse s'impose de plus en plus, en raison précisément de la présence du placenta (études de MÉNÉTRIER et PEYRON, de CHAMPY etc...)

e) Différence entre l'action vaso-destructrice du choriome et celle du placentome.

Bien qu'évidente elle semble avoir été exagérée par certains auteurs, (les documents précis restent rares).

CHAPITRE VI

Intérêt de la R. A. Z. dans les autres localisations des embryomes ainsi que dans les tumeurs de type génital de l'ovaire

1° Embryomes avec formations chorio-placentaires chez les jeunes filles ou les femmes en dehors de la gestation

Jusqu'ici aucun cas de R. A. Z. n'a été apporté et la dégénérescence maligne chorioplacentaire est elle-même beaucoup plus rare que dans le testicule malgré la fréquence plus grande des embryomes ovariens (kystes dermoïdes). Il semble donc que la sortie des formations chorio-placentaires soit rendue particulièrement difficile chez les jeunes filles ou les femmes non gravides, *en raison de la présence des hormones génitales*. Si on laisse de côté les cas représentant plutôt des métastases méconnues de placentome utérin ou même des gestations ectopiques les chorio-placentomes d'embryomes ovariens restent exceptionnels (observation de PICK, LUBARSCH, VOIGT, KLAUSS, ALBRECHT, SEITZ). Ce fait est souligné avec raison dans l'étude critique de MOMIGLIANO (*Ann. di Ost. e Ginec.* 1926). Par contre le gynécologue italien poussant trop loin ses conclusions met en doute, à tort selon nous, l'existence d'un choriome analogue à celui étudié précédemment dans le testicule. *C'est à Pick que revient le mérite d'avoir retrouvé le premier dans l'ovaire*, cette prolifération en nappes diffuses ou en alvéoles correspondant à des cellules de LANGHANS encore indifférenciées, (mais néanmoins riches en glycogène) avec évolution syncytiale plus ou moins accentuée ou localisée. Cette conception, également défendue par LANDAU (*Berlin Wochensch.* n° 7 1904) a suscité de nombreuses discussions pour lesquelles on peut se reporter à l'étude de MOMIGLIANO. Disons simplement que le gynécologue italien ne paraît pas con-

naitre les travaux français de MÉNÉTRIER et PEYRON et de leurs collaborateurs ; il souligne simplement d'après la première étude de MASSON (1913) l'existence dans l'ovaire des tumeurs du type séminifère étudiées plus loin.

Il estime avec raison que PICK a dû être induit en erreur par des tumeurs organoïdes de cet ordre et les range à tort parmi les choriomes. En réalité ces dernières peuvent se retrouver ici comme dans le testicule et il faut se garder d'une opinion exclusive. La S. A. Z. pourrait contribuer à régler cette question, si le choriome, comme on peut le supposer provisoirement, devait donner R. III, alors que le séminome dans le testicule donne seulement R. I.

2) Localisations diverses ou spéciales des embryomes avec chorio-placenta

Il faut donner une mention spéciale à ceux de la glande pinéale. Le cas célèbre d'ASKANAZY est le seul qui ait montré une structure purement chorio-placentaire. Jusqu'ici d'ailleurs il n'existe aucun document sur la R. A. Z. ; elle y aurait ici un intérêt spécial lié à la coexistence fréquente du syndrome de macrogénitosomie précoce (chez les garçons) en raison de l'hyperplasie des glandes et organes génitaux, la R. I. *pourrait théoriquement faire défaut* (dans la mesure où l'hormone ante-hypophysaire est inhibée par l'hormone génitale). Et comme d'autre part la macrogénitosomie peut ici être provoquée également par des tumeurs juxta-pinéales de types divers (neuro-épithéliomes) voire même de simples lésions chroniques ou des malformations (hyperplasie de la pinéale), on conçoit les déductions multiples et parfois contradictoires que la physiopathologie pourrait tirer de ces éventualités diverses et des variations correspondantes de la R. A. Z. On se reportera pour les tumeurs pinéales à l'excellent exposé de BERBLINGER dans le traité d'Anatomie pathologique de HENKE et LUBARSCH. Le professeur d'ÉNA conteste l'opinion initiale d'ASKANAZY qui rapportait la production du syndrome à une sécrétion endocrine des divers tissus de l'embryome.

3) Diverses variétés de tumeurs de l'ovaire

Ici également malgré l'absence de documents précis il est permis d'envisager théoriquement les cas divers qui vont se présenter pour montrer que la R. A. Z. va contribuer à résoudre certains problèmes controversés de l'histogénèse des tumeurs.

Sans vouloir aborder ici l'historique de cette question, nous indiquerons seulement que les progrès considérables dans ces vingt dernières années sont dûs principalement à la série d'études de MASSON, de MÈNÉTRIER et PEYRON et leurs collaborateurs. La mise au point la plus récente de la question est donnée par un article de PEYRON et MONTPELLIER dans le tome II de la Gynécologie récemment publié sous la direction du P^r LAFFONT (Encyclopédie médico chirurgicale, 18 rue Séguier, Paris). Il est peu probable que les tumeurs des tissus somatiques de l'ovaire (épithélium péritonéal de revêtement, vestiges wolffiens) apportent des facteurs spéciaux en faveur de la production ou de l'absence de la R. A. Z. Mais il en va tout autrement pour les tumeurs à éléments sexuels.

a) Le folliculome détermine par les propriétés sécrétoires de ses éléments issus d'une granulosa, un syndrome spécial d'hyperplasie utérine vraisemblablement en rapport avec la folliculinémie. Le Prolan A (R. I.) qui apparaît au contraire dans la castration et l'insuffisance ovarienne devrait plutôt faire défaut (jusqu'ici aucun document).

b) Par contre dans les séminomes ovariens (qui dans le testicule donnent R. I., (plutôt par insuffisance de l'interstitielle consécutive à l'atrophie ou à la destruction de l'organe) la réaction devrait théoriquement se retrouver, *d'autant plus que la coexistence fréquente d'anomalies (hermaphrodisme, ovotestis) entraîne souvent une aménorrhée complète* liée à l'hypoplasie ou même à l'aplasie complète des formations corticales de l'organogénie ovarienne.

c) Mais il existe un autre type néoplasique différent du précédent à la fois par l'absence de malformations ou d'hermaphrodisme proprement dit et par l'apparition secondaire chez les malades (jeunes filles ou femmes d'abord normales) de signes de virilisme (voix grave, barbe, habitus masculin) *dont la disparition est d'ailleurs immédiate et complète après l'extirpation de la tumeur* (plutôt bénigne). Ce syndrome individualisé par des observations récentes serait lié selon HALBAN et WAGNER à des néoplasies de types divers. Pour MAYER il s'agirait au contraire d'une tumeur spéciale provenant d'un complexe bi-sexué anormal issu de l'épithélium germinatif et pour laquelle il propose le terme d'andrénoblastome ou arrhénoblastome. *Cette conception plutôt hypothétique et encore obscure, ne paraît pas nécessaire ni satisfaisante* à PEYRON qui envisagerait provisoirement ici une origine identique à celle qu'il a proposée en 1922 pour les tumeurs mâles du groupe précédent. Le complexe initial serait toujours représenté

par des cordons médullaires mais avec une *infiltration et peut-être même une prolifération surajoutée* d'éléments interstitiels. Les observations nouvelles sur ce syndrome devront apporter des précisions indispensables à la fois sur l'histogenèse et sur l'absence de malformations congénitales. On doit s'attendre à des modalités diverses de la R. A. Z. Elle pourrait par exemple être positive comme les diverses tumeurs de l'appareil génital féminin surtout à la phase éventuelle d'insuffisance (ou de neutralisation) des hormones ovariennes. Elle pourrait disparaître secondairement, en cas d'inhibition de l'excrétion hypophysaire par un excès d'hormone femelle ou mâle voire même par leur élaboration simultanée avec abolition des effets.

d) *Les tumeurs du corps jaune* très rares, mais on en connaît déjà quelques cas ayant entraîné de l'aménorrhée et même du virilisme par action inhibitrice de celle de la folliculine (cas de BINGEL).

e) Mêmes éventualités pour les tumeurs de type interstitiel ou thécal proprement dites.

f) Idem pour le folliculome endocrine, type spécial isolé provisoirement par PEYRON et TESAURO (*Bull. Ass. Cancer* 1926), et qui détermine de la puberté précoce par hypertrophie génitale chez des fillettes. Ici les tumeurs parfois volumineuses et les phénomènes de croissance consécutifs pourraient donner lieu à R. I., mais d'autre part l'excès probable de folliculine est susceptible d'exercer une action prolongée d'inhibition sur l'excrétion hypophysaire. Les cas de cet ordre, bien que rares, sont ainsi destinés comme les précédents à servir de test pour apprécier la valeur de la théorie de ZONDEK.

(Pour l'histogenèse des tumeurs des glandes génitales se reporter aux études de PEYRON et de MÉNÉTRIÉ dans le *Bull. de l'Ass. du Cancer*, 1922).

CHAPITRE VII

La question des hormones placentaires

Cette question a bénéficié des idées récentes de COLLIP et de ses collaborateurs qui, actuellement ont réussi à obtenir des extraits *correspondant précisément par leurs propriétés respectives aux prolans A et B* ou aux deux hormones ante-hypophysaires ovulogène et lutéinisante.

1° *Hormone 1 ou Emmenine de Collip.* Elle est active par voie buccale. Chez les rats impubères, elle détermine, employée à petites doses durant trois jours, un cycle œstrien au bout de trois à cinq jours. Son ingestion prolongée à dose faible (une à trois unités) entraîne l'apparition à intervalles assez réguliers d'œstrus vaginal plutôt atténué ; à doses fortes (10 unités) d'un œstrus permanent qui se continue jusqu'à l'âge de la puberté normale. A partir de cette époque cycle normal qu'on ne réussit pas à modifier même par ingestion de doses fortes. Pas d'hypertrophie ovarienne, pas de formation de corps jaunes, aucun effet sur les castrats (sauf lorsqu'on utilise d'énormes doses renfermant des traces de folliculine). En somme les effets de l'Emmenine correspondent dans leur ensemble à la R. I de la R. A. Z. ; son action sur l'ovaire serait surtout de libérer l'hormone œstrienne. Chez les mâles la puberté normale n'est nullement accélérée et même parfois retardée.

2° *Hormone 2.* Après 3 jours d'injections quotidiennes, elle donne l'œstrus chez des femelles impubères, mais avec une hypertrophie considérable des ovaires (après dose forte, nombreux corps jaunes jeunes et follicules en maturation). L'injection prolongée (trois à vingt jours) détermine une succession des cycles normaux ; ce principe 2 est thermo-labile et sans effet par voie buccale. Chez le mâle adulte les injections répétées déterminent une hyperplasie des annexes (comme chez les impubères) mais le testicule ne paraît pas suivre le même accroissement (il travaille plutôt qu'il ne croît). Si on administre simultanément les

deux principes la réaction vaginale œstrienne au lieu d'être permanente (comme par le premier seul) *devient discontinue et on observe chez les jeunes femelles une énorme hypertrophie ovarienne avec lutéinisation qui ne s'obtient pas avec un des principes isolés.* COLLIP souligne qu'il a retrouvé par les mêmes méthodes techniques, dans l'urine de la grossesse les deux principes correspondants. Dans son récent mémoire exposant ce dualisme des extraits, COLLIP ajoute les remarques complémentaires suivantes. Au cours de ses premières recherches le parallélisme des hormones antehypophysaires et placentaires ne lui était pas apparu avec autant de netteté. Il avait eu surtout affaire à l'emmenine et sa technique pour l'extraction n'était pas au point. Actuellement l'emmenine lui paraît toujours d'origine extra-hypophysaire et vraisemblablement placentaire, mais le principe 2 (qui comme le prolan B précipite par l'alcool et détermine une lutéinisation massive) *représenterait peut-être simplement le prolan B plutôt qu'une hormone placentaire distincte.* Récemment LÉONARD et ses collaborateurs utilisant des extraits antehypophysaires desséchés en ont isolé deux sous-produits dont, l'un correspond à l'emmenine et l'autre au prolan B. et qui, isolés, resteraient de même sans action (rat femelle impubère) mais combinés entraîneraient une lutéinisation ovarienne massive. En somme, COLLIP inclinerait actuellement à rapporter l'ensemble de la réaction de A. Z. à plusieurs facteurs hormonaux plutôt qu'à un facteur unique spécifique ; et, tout en admettant comme PHILIPPE, LÉONARD et ISAW que le placenta est la source des principes actifs de l'urine, l'emmenine seule lui paraît vraiment élaborée par lui. Pour le second principe il est encore hésitant.

Notons d'autre part que le lien synergique entre l'action des extraits placentaires et l'activité du lobe glandulaire après l'injection fait l'objet de conclusions contradictoires. BURCH et CUNNINGHAM ont trouvé que chez les rats adultes castrés l'injection d'extrait placentaire stimule la production des hormones antehypophysaires. Au contraire MAYER, LÉONARD HISAW et MARTIN trouvent que l'hypophyse des animaux ainsi traitée aurait une activité moindre sur l'ovaire des animaux impubères si on en juge d'après le poids de ces derniers.

Des recherches récentes de GROSS et WAJDA sur un sarcome de souris leur ont permis d'obtenir par un extrait de placenta humain à terme, *une action inhibitrice de la croissance de la tumeur* qui, fait intéressant, ne se retrouve pas avec le placenta des autres femelles de mammifères (vache, lapine etc..) (Ac. Polon. des Sciences et Lettres, Avril 1932). Ce dernier fait constituerait

peut être un caractère distinctif entre le placenta et l'hypophyse, d'après ce qui a été signalé précédemment.

En résumé l'étude des extraits de placenta humain permet de retrouver les deux actions superposables à celles des Prolan A et B ou des deux hormones supposées hypophysaires, mais les données expérimentales seules ne permettent pas d'établir si l'hormone est élaborée ou simplement emmagasinée dans le placenta. On comprend ainsi l'extraordinaire intérêt des chorio-épithéliomes des sujets mâles groupés plus haut pour démontrer que des nodules même minimes, de tissu placentaire, suffisent à déclencher les modifications humorales.

CHAPITRE VIII

Etude pathogénique

Le mécanisme de la réaction

Deux opinions sont à discuter également passibles d'objections: excrétion massive dans le sang d'une hormone soit d'origine hypophysaire exclusive, soit placentaire, soit d'origine mixte.

(I) *Origine hypophysaire*

Arguments favorables (de valeur inégale).

A) *Expérimentalement*. Identité générale des modifications provoquées dans l'ovaire et le tractus génital des femelles impubères par les injections d'urine ou de sérum gravidique d'une part et extraits hypophysaires d'autre part, par exemple R. I. se superpose à la réaction produite par les implants et R. III à celle des extraits alcalins hypophysaires.

B) L'hypertrophie ovarienne de l'acromégalie expérimentale (chienne) se retrouve également (mais mal décrite et souvent méconnue) dans certaines observations de tumeurs hypophysaires, avec ou sans acromégalie. (on a fait plus haut des réserves sur ce point).

C) De même la gynécomastie et la lactation provoquées expérimentalement par les injections d'extraits hypophysaires, se retrouvent dans certains cas d'acromégalie.

D) Possibilité d'une action de suppléance d'une ou de plusieurs des actions hormoniques ante-hypophysaires, d'ordre somatique ou génital à l'aide des injections d'urine gravis. (En réalité ce fait qui serait évidemment une confirmation de la théorie d'A.Z. est loin d'être acquis).

On verra plus loin les résultats négatifs des essais expérimentaux en ce qui concerne la croissance. Toutefois, il faut signaler les conclusions assez favorables de SCHAPIRO qui a uti-

lisé un extrait commercial tiré de l'urine et renfermant 100. U. s. par c. cube.

Cet auteur a ainsi traité 26 sujets mâles de 9 à 29 ans et présentant des symptômes divers d'insuffisance tissulaire. Elle les classe en 4 groupes. (1) eunuchoïdisme. 2) hypoplasie génitale avec adiposité, 3) infantilisme avec retard général du développement. 4) Ectopie. Dans 9 cas, la restitutio ad integrum aurait été complète, surtout chez les sujets entre 15 et 18 ans. Le testicule aurait achevé sa descente dans une série de cas.

Le traitement en séries d'injection d'un cent. c. 3 ou 4 fois par semaine pendant 3 mois, avec arrêt consécutif pendant un mois.

Dans deux cas, les doses trop fortes (10 c. c. dix jours de suite) ont produit une action inhibitrice temporaire sur la spermatogénèse. L'auteur insiste sur le fait que cette action du prolan est surtout nette avant la puberté complète. (*Zeitschr. für Kl. Medic.* 1930. A. 114. p. 610)

2° Objections

1° ZONDEK assimile sans preuves rigoureuses l'effet d'un extrait d'organe à une action hormonique spontanée.

II. A priori certains auteurs (WATRIN) ont mis en doute l'excrétion massive d'une hormone hypophysaire (en particulier de maturation génitale) au début de la grossesse. On n'en verrait guère l'utilité puisque l'ovulation est précisément arrêtée.

III. WATRIN idem. Des animaux (rats, truie) qui présentent une succession rapide de cycles œstriens avec prédominance de la phase folliculaire ne montrent ni dans le sang ni dans l'urine d'hormone hypophysaire.

IV. Objections tirées de la comparaison des réactions expérimentales. (A) Plusieurs auteurs, PHILIPP, FELS chez la femme, BACON chez la vache, ont montré que les implantations de l'hypophyse gravisée n'entraînent aucune réaction chez les rongeurs im-pubères (souris, rat) alors qu'au contraire les hypophyses non gravidées et même mâles donnent un résultat positif (1) ZONDEK répond que l'hypophyse gravisée même en hypersécrétion peut précisément parce que son excrétion est épuisée être moins active que la glande normale. Il rappelle à ce propos que le corps thy-

(1) Les hypophyses des nouveau-nés et des fœtus ont donné des résultats variables.

roïde de la maladie de BASEDOW est moins riche en iode en raison de son état d'hypersécrétion. (1)

(B) Différences entre l'action des hormones hypophysaires et celles du sang et de l'urine. Elles sont parfois secondaires ou simplement liées à la diversité des techniques, mais dans d'autres cas elles ont une réelle importance, par exemple :

1° Les extraits hypophysaires ont une résistance à la chaleur beaucoup plus marquée que les extraits d'urine.

2° C'est un fait bien établi (greffes, parabiose) que les hormones ante-hypophysaires agissent beaucoup plus lentement sur les mâles impubères que sur les femelles. Or dans la R. A. Z. (sang ou urine) cette différence ne se retrouve pas (3).

Quelques auteurs ont contesté que les réactions de l'ovaire impubère dans la R. A. Z. soient identiques à celles produites par l'hypophyse. (par exemple Engle (Am. jour. Med. Ass. juillet 1929) ORBAN et WATRIN soulignent que l'action lutéinisante ou régressive est beaucoup trop marquée avec l'urine gravis pour qu'on puisse la rapporter aux mêmes facteurs. Citons ces derniers auteurs : (C. R. Soc. de Biol 1929, t. 100, deux notes — p. 433 et 438).

« Il ne peut y avoir aucun doute histologique disent-ils sur la nature régressive des réactions II et III : ovule dégénéré, épithélium folliculaire lutéiniforme ou non, bouleversé par des hémorragies véritables. » et plus loin « L'injection d'urine de femme gravis produit en trois jours des images comparables à celles de l'atrésie naturelle; la seule différence est une exagération de la lutéinisation des cellules granuleuses et surtout et essentiellement l'énorme hyperémie accompagnée de raptus hémorragiques intra folliculaires. Il serait donc plus logique d'admettre que l'injection d'urine gravis ne fait qu'exacerber un processus régressif naturel, l'atrésie lutéiniforme, en y ajoutant l'hyperémie, l'hypertension hémorragique. Si l'apparition expérimentale de corps jaunes vrais était l'effet habituel de l'injection d'urine gravis nous serions convaincus de l'action hormonique réelle de cette

(1) ZONDECK considère que dans l'évolution des cancers génitaux le prolane A est abondant dans l'urine malgré que, comme dans la grossesse, l'hypophyse en implantation se montre moins active qu'à l'état normal. Il adopte ici la même hypothèse discutable que la diminution de l'activité traduirait précisément l'état d'hypersécrétion (épuisement)

Si chez la vache et la truie au cours de la gestation le prolane A ne se retrouve ni dans le sang ni dans l'urine, ce fait tient selon Z à ce que précisément il n'y aurait pas d'appel vis à vis de l'hormone; elle resterait non utilisée dans la glande où on la retrouve aussi abondante qu'à l'état normal (EVANS et SIMPSON ont retrouvé également ce taux d'activité identique mais Bacon a constaté au contraire une diminution chez la vache)

urine. Malheureusement nous n'en avons jamais constaté, d'autre part le corps jaune vrai de l'adulte présente une image histologique très différente des productions artificielles régressives qui caractérisent les réactions II et III Il y a là toute la différence possible entre un phénomène régressif et un phénomène constructif. »

(V) L'implantation de l'hypophyse chez une femelle gravis permet sans doute d'obtenir une maturation folliculaire avec ovulation, *or cette dernière ne s'observe pas dans la gestation normale* malgré la présence en quantités massives dans le sang et l'urine d'une hormone supposée hypophysaire.

En outre cette dernière disparaît précisément pendant la suite de couches alors que l'accroissement folliculaire reprend (KRAUL et RIPPEL). De même on n'observe pas normalement les effets nocifs (avortement) que les hormones hypophysaires produisent expérimentalement (et qui sont d'ailleurs assez variables comme on l'a vu plus haut).

(VI) Discordance chronologique entre la R. A. Z. très précoce (1^{re} semaine grossesse) et l'*hyperplasie gravidique de l'hypophyse beaucoup plus tardive* (début au 2^e mois ; achèvement au 5^e)

Il n'existe pas de mise au point récente sur la cytologie et la physiologie comparée de la réaction gravidique de l'hypophyse chez les divers mammifères. Selon SIEGERT qui expose sur la question des considérations générales, l'hormone joue au début de la gestation un rôle important dans le développement de la mère et du fœtus ; son élimination reste réduite. Dans la seconde moitié elle serait moins nécessaire, sa proportion diminue dans le sang et s'accroît au contraire dans l'urine (élimination) (*Deutsch Med. Woch* 16, 23 janv. 1931) KRAUL propose une explication différente. L'hormone serait excrétée parce qu'elle devient inutile durant la grossesse car il n'y a pas de follicules à mûrir (*Zentralb. f. Gyn.* 5 janv. 1929).

VII. *Discordances d'ordre histo-physiologique* entre la réaction gravidique et l'activité des implantations.

PHILIPP note que dans ses implantations d'hypophyse humaines d'autopsies les zones les plus actives étaient celles où prédominaient les chromophiles. Les implants inactifs d'hypophyse gravis étant au contraire constitués surtout de cellules principales ou chromophobes avec diminution des acidophiles. Il est peut-être difficile de tirer de ce fait des conclusions fermes car d'une part il s'agit de matériel d'autopsie et d'autre part (ainsi que ZONDEK n'a pas manqué de le souligner), il est difficile d'isoler macroscopiquement sur l'hypophyse humaine des zones de constitution histologique différentes.

(VIII) *Discordance topographique entre la localisation de l'hormone urinaire et celle de l'hypophyse.*

Alors que cette dernière peut se retrouver dans le liquide céphalo-rachidien (notion fondamentale de la neurocrinie hypophysaire) ce liquide examiné au cours de la grossesse n'a jamais donné une R. A. Z. positive. Cette objection de PHILIPP a en réalité perdu toute valeur depuis les constatations positives récentes indiquées plus haut.

IX *Absence d'une action d'équivalence ou de suppléance rigoureuse par les extraits urinaires.* Constatations convergentes d'une série d'auteurs en ce qui concerne non seulement la croissance des animaux impubères (1) (hormone spéciale pour laquelle la déficience s'expliquerait très bien) mais même l'œstrus(2).

X. *Discordance dans les actions collatérales ou accessoires exercées sur d'autres parenchymes endocrines, par exemple :*

Action sur le corps thyroïde

L'hormone hypophysaire exerce sur la sécrétion du corps thyroïde une action stimulante étudiée par ARON, (3) LOEB, WATKIN, etc., et qui fait défaut aussi bien avec les urines qu'avec les extraits placentaires.

II. *Origine placentaire* soutenue par PHILIPP, FELS, SIEGMUND, SCHULTZE, RHONHOFF, etc. Arguments favorables.

a) D'une façon générale on observe un *parallélisme plus marqué*

1) BOTCHKAREF et PRÉOBRAJENSKY n'ont pas obtenu chez les impubères une accélération de croissance avec le Prolan.

2) WALLEN-LAWRENCE. Après avoir hypophysectomisé 17 rats impubères leur a fait des injections quotidiennes d'extrait urinaire (10 à 26 injections) représentant de 3 à 8 fois la dose habituellement requise pour obtenir l'œstrus. Or ce dernier n'a été obtenu que sur deux femelles. Par contre WIESNER et MIRSKAIA ont obtenu chez les souris une action de suppléance en vérité assez faible (œstrus peu marqué, simple desquamation vaginale, accouplement rare).

(3) « Des expériences faites sur le cobaye et la lapine il apparaît, disent ARON et KLEIN, que l'urine humaine renferme des traces d'une substance douée de la même action sur la thyroïde de cobaye et de lapin que l'extrait aqueux antérieur du lobe de l'hypophyse. Toutefois la proportion de ce corps contenu dans l'urine d'homme ou de femme non gestante se montre impuissante à provoquer chez la lapine la moindre modification de l'ovaire : alors que l'injection d'urine de femme enceinte déclenche la maturité et la lutéinisation des follicules, elle n'a pas d'action plus marquée sur la thyroïde que l'urine normale. Il est donc légitime de supposer que la réaction ovarienne de A. et Z. n'est pas l'œuvre de l'hormone hypophysaire active sur la thyroïde, mais celle d'une autre substance qui n'est éliminée que pendant la grossesse. De même RIDDLE a montré que chez le pigeon l'extrait ante-hypophysaire alcalin produit dans les deux sexes une action stimulante sur la thyroïde, le foie et les gonades. Or cette action ne se retrouve pas avec le Prolan.

et surtout plus facile à expliquer que pour l'hypophyse entre le taux de l'hormone dans le sang et l'intensité de la R. A. Z. Chez les animaux injectés. Ce rapport est particulièrement net dans les cas (encore rares, mais appelés à se multiplier) de chorio épithéliomes (utérus et testicule) dans lesquels la R. A. Z. faiblement positive avant et surtout après l'ablation de la tumeur primitive, réapparaît ou augmente rapidement d'intensité, à la suite de l'apparition et du développement des métastases.

b) De même, explication plus facile de la *disparition rapide de la réaction* après l'accouchement normal, l'expulsion d'une môle ou l'extirpation d'un chorioplacentome sans métastases. Il est au contraire douteux qu'une excrétion liée exclusivement à l'hyperplasie gravidique de l'hypophyse puisse disparaître aussi rapidement. On sait en effet que cette dernière persiste plusieurs semaines et parfois même plusieurs mois après l'accouchement.

c) Dans deux cas de môle mentionnés plus haut, l'absence de la réaction coïncidait avec une disposition anatomique, ayant vraisemblablement empêché l'excrétion placentaire (couche épaisse de fibrine entre la môle et le tissu utérin).

d) Les examens anatomo-pathologiques de l'hypophyse chez les malades des deux sexes morts de chorio-épithéliome, bien que très rares jusqu'ici, ont montré la réaction gravidique du type habituel, ce qui tend à confirmer, dans la genèse de celle-ci, le rôle prédominant ou exclusif, du placenta foetal plutôt que du corps jaune qui fait défaut dans les évolutions des chorio-épithéliomes des mâles.

e) Certains cas de chorio. épith. du testicule établissent nettement l'existence d'une folliculinémie (1) comparable à celle de la gestation.

Objections.

1° ZONDEK ne conteste nullement l'action des greffes ou extraits placentaires mais il la rattache aux hormones hypophysaires accumulées dans l'organe, soulignant qu'elles s'y retrouvent en proportions plus faibles que dans le sang et l'urine.

2° *La grossesse ne continue jamais après hypophysectomie*

Il est évident que si on obtenait après hypophysectomie la

(1) Il ne faut pas oublier, d'autre part, que la présence à doses normalement minimales de la folliculine chez les mâles, serait démontrée par des études récentes. DINGERNANSE FREUD, DEJONGH et LAQUEUR (Arch. f. Gyn. et t. 141-1930), chez des malades des deux sexes atteints de cancers divers, ont trouvé un taux de folliculine parfois élevé (de 500 à 1000 u. s. par litre).

persistance de la gestation avec abolition parallèle de la R. A. Z. la confirmation de la théorie de l'auteur allemand serait éclatante. Toutefois on n'a pas encore apporté en faveur de cette origine hypophysaire du prolan, une démonstration rigoureuse et analogue par exemple à celle de l'origine placentaire de la folliculine (lorsqu'on a constaté que cette dernière persistait dans le sang au cours de la gestation malgré l'ovariotomie bilatérale on a dû accepter son élaboration par le placenta).

3°. L'argument le plus important est apporté par la présence d'une réaction positive en particulier R. III, dans les troubles endocriniens divers qui ont été mentionnés plus haut (acromégalie, castration, ménopause, ou même simplement sénilité, tumeurs diverses etc..). Si l'on peut faire des réserves justifiées sur l'interprétation plus ou moins théorique et provisoire qu'en donne ZONDEK, ces faits gardent toute leur valeur et ils sont de nature à exclure le placenta comme facteur, *du moins exclusif*, de la R. A. Z. dans la grossesse.

En résumé les deux doctrines opposées invoquent chacune un ensemble d'arguments qui n'est malheureusement pas décisif. On peut envisager une conception mixte associant le rôle des deux organes (1) et dans laquelle le placenta déclencherait l'excrétion hypophysaire. La plupart des physiologistes et des gynécologistes admettent plus ou moins explicitement cette interprétation. S'il ne nous est pas permis d'apporter une opinion personnelle

(1) Une théorie mixte considérant le prolan, non comme une hormone véritable mais comme une simple substance activante ou sensibilisatrice de l'excrétion hypophysaire, est soutenue par EVANS, en particulier dans son mémoire récent avec MAYER et SIMPSON (A. J. of Phys. 1932 t. 100, p. 143). Il incline à penser que le prolan agit, soit en provoquant dans l'hypophyse la sécrétion de l'hormone gonadotrope, soit en transformant en hormone active une pro-hormone hypophysaire. Il invoque en faveur de cette interprétation les résultats qu'il a obtenus par l'emploi simultané chez des rats impubères d'un extrait hypophysaire et d'un extrait urinaire (prolan commercial). Les résultats obtenus (hyperplasie de l'ovaire appréciée d'après le poids de l'organe) sont supérieurs non seulement à ceux, donnés séparément par chaque substance, mais même à l'addition de ces deux effets isolés. Il admet d'autre part que cette pro-hormone serait plutôt l'hormone de croissance, l'hormone gonadotrope libre possédant déjà son maximum de potentiel sans intervention du prolan. Il invoque en faveur de sa doctrine les expériences déjà citées de HILL et PARKES montrant que chez les animaux hypophysectomisés le prolan seul n'exerce qu'une action de suppléance minime ou nulle (pas d'ovulation); au contraire l'action de suppléance s'établit si on injecte en même temps, les extraits placentaires de lapines préalablement traitées elles-mêmes par l'urine gravide.

dans ce problème difficile de physiologie comparée, nous devons néanmoins souligner : 1° l'importance que va prendre la comparaison de la R. A. Z. et des troubles génitaux dans les diverses variétés d'hyperpituitarisme par tumeurs à cellules chromophobes sidérophiles ou basophiles.

2° L'intérêt spécial de l'hyperplasie gravidique et de la R. A. Z. chez la jument. Ici en effet l'activité respective du sang de l'urine des tissus hypophysaires et placentaires n'est pas la même que chez la femme et on peut en tirer des déductions importantes. Nous avons pu, grâce à MM. PEYRON et BLANCHARD examiner le beau matériel d'étude qu'ils ont réuni sur l'évolution de l'hypophyse du cheval et nous sommes convaincus qu'il conduira à des constatations importantes.

Conclusions

I. Le test gravidique de A. Z. pour la réaction de la grossesse est constitué par trois réactions différentes des tissus ovariens provoquées par l'injection du sang ou de l'urine à un animal impubère.

a) R. I. Multiplication et maturation des follicules conduisant à l'ovulation et au premier stade de la formation du corps jaune normal.

b) R. II Hémorragie folliculaire.

c) R. III. Corps jaunes avancés et d'autre part lutéinisation massive par atrésies folliculaires.

De ces trois réactions la première ne saurait suffire pour le diagnostic de gestation car on peut l'observer dans des états divers. R. II. et R. III sont seules caractéristiques.

II. En employant au lieu de femelles des mâles impubères, le test, sans perdre de sa valeur devient d'une application plus facile, mais il reste toujours lent. Actuellement on tend à adopter la lapine impubère qui offre une résistance plus grande à l'intoxication et permet avec un seul animal d'obtenir une réaction plus rapide (36 à 48 heures) surtout en pratiquant les laparatomies exploratrices.

Pour les divers animaux, en particulier les lapins, on peut au lieu d'urine, utiliser le sérum sanguin, mais en doses moindres en raison de son activité plus grande.

III. Dans la grossesse normale, la R. A. Z. correspondant à 4 ou 6000 unités souris, donne un pourcentage de réponses exactes qui atteint 98 et même 100 %. Si on répète l'examen dans les cas négatifs. Ceux-ci s'observent surtout dans les trois premières semaines. La R. A. Z. disparaît entre le 6^{me} et le 8^{me} jour après l'accouchement ou l'avortement.

IV. Dans la grossesse extra-utérine la proportion des cas positifs est moins forte et par suite l'utilité de la R. A. Z. est moindre. Il n'y a pas lieu de l'attendre pour poser les indications opératoires.

V. La mort du fœtus in utero entraîne assez vite, mais d'une façon toutefois inconstante, la disparition et la réaction la persistance de cette dernière restant en effet liée à la présence d'un fragment de placenta intact.

VI. La R. A. Z. est constante dans la môle, le chorio-épithéliome, hormis les cas exceptionnels dans lesquels le tissu placentaire est dégénéré ou isolé de la circulation sanguine. Elle persiste plus longtemps après l'expulsion ou l'intervention.

La teneur de l'urine en substances actives très élevée ici permet d'obtenir la réaction avec de faibles doses qui sont au contraire sans effet dans la simple rétention placentaire.

VII. Il en est de même dans les chorio-épithéliomes issus d'embryomes chez les sujets mâles et qui s'accompagnent souvent de gynécomastie et de lactation. R. II et R. III très nettes ici n'ont pas encore été retrouvés dans les embryomes sans placenta non plus que dans les séminomes du testicule qui donnent seulement R. I.

VIII. On peut observer R. I et exceptionnellement R. III dans une série d'états divers : insuffisance ovarienne, ménopause, castration, acromégalie, tumeurs diverses etc., pouvant donner lieu à de faux diagnostics de grossesse.

IX. Le mécanisme de la réaction n'est pas encore élucidé de façon satisfaisante.

Dans la grossesse normale on peut défendre à l'aide d'arguments divers l'origine placentaire et l'origine hypophysaire, et surtout les associer ; mais les constatations faites dans les états endocriniens (en particulier l'acromégalie) contredisent l'origine exclusivement placentaire.

BIBLIOGRAPHIE

Etude expérimentale des hormones hypophysaires

L'énumération complète des nombreuses études même récentes, se fait trop longue, on pourra se reporter aux monographies générales et aux index des divers périodiques d'endocrinologie. Nous nous bornons donc à donner les indications des travaux touchant directement à notre étude.

- BACON. — *Am. J. Obs. and. gynec.* t. 19 p. 352 1930.
CREW AND WIESNER. *Brit. M. J.* 1 : 177. 1930.
COURRIER et KEHL. — (*C. R. S. B.* 100. 1929.
DEANESLEY, FEE PARKES. — *J. of Physiol.* 1930. p. 70. p. 38.
DODDS. E. C. — *Brit. Méd. Jour.* p. 146, 1932.
ENGLE. — *J. A. M. A. T.* 93. 1929.
— *Endocrinology* N. 15. 1931.
— *Endocrinology* N. 16. 1932.
ENGELBACH. — *Endocrinology*. t. 16 1932 (L'hormone de croissance)
FEWOLD, HISARD et LEONARD. — *Am. J. Phys.* t. 97 : 291 1931.
GUYENOT et PONSE. — (*C. R. S. B.* 1932)
HARTMANN, FROR GEILLING. — *Am. J. Physiol.* 95 : 662, 1930.
LOESER. — *Arch. f. exp. Pathol. et Pharm.*, C I, 1930 et 1932.
MARRIAN AND PARKES. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 105 : 248, 1929.
MOTTA. — (Considérations générales) *Zentralb. f. Gynaekol.*, 49, 1930.
MAHNERT. — (*Zentralb. f. Gyn.* T. 54, p. 1730, 1930).
MIRSKAIA et CREW. — *Journ. Exp. Biol. and Med.*, 7, 248, 1930.
PARHON CAHANE. — *C. R. S. B.*, février 1929.
— *C. R. S. B.*, 1931.
PARHON, BALIEF et SHERBER. — (*C. R. S. B.*, 109, 227, 1930).
PUTNAM TEEL AND BENEDICT. — *Arch. Surgery*, 1929, t. 18. (Acromégalie expériment.).
RIDDLE. — *Endocrinology*, 15 : 307, 1931.
— *Ann. J. of Phys.*, 97 : 617, 1931.
SMITHND SMITH O. N. — *Am. Jour. of Phys.*, 98 : 578, 1931.
SMITH AND WHITE. — *J. Am. Méd. Assoc.*, 97 : 1862, 1931.

Sur la préparation et les effets variables des Extraits du lobe antérieur

- BUGBEE SIMOND-GRIMES. — *Endocrinology*, t. 15, 1931.
VAN DYKE et WALLEN LAWRENCE. — *Journ. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1931.
WIESNER et MARSHALL. — *Quarterl. Journ. of Exp. Physiology*, 1931.

Cas d'accromégalie avec lactation

- CARNOT et BOUTTIER. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôp.*, 2 : 392, 1930.
CAGNETTO. — *Soc. med. chir. Padoue*, 1932.
FAZIO. — *Rif. med. Napoli* 1896, XII, 399, cité par ATKINSON. Monographie sur l'Acrromégalie.
GAJKIEWICZ. — *Gaz. lekarska Warszawa*, 1896, XVI. N° 37.
LODGE. — *Brit. med. J. London*, 1900, II, 221.
MAGUIRE. — *Brit. med. Journ. Lond.*, 1907, I, 335.

Id. avec Gynécomastie simple

- MENDEL. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1900, XXXVII, 1931.
SHALLCROSS. — *Phil. M. J.*, 1901, VII, 771.
MOEHLIG. — *Endocrinology*, 1929 N° 6.

Var Cellul. du lobe anter. et distinction éventuelle de leur action physiologique.

- RASMUSSEN. — *Am. J. of Pathology*, 1929.
SMITH et DORTZBAK. — *Anatom. Record*. 1927. t. 43.
NELSON, PFIFNER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 28 : 1. 1930.
KRAUS. — *Klin. Wochenschr.* 1932, 24.

Réactions du lobe glandulaire

Et. générales : Poos-Zeitschr. die ges. Exper. Medic. 1927. t. 54. p. 709.

I. Cycle œstrien :

- WOLFE-CLEVELAND et CAMPBELL. — (chien) *Anatomical Record*, 1932 vol. 52.
HATERIUS et CHARIPER (rat) Id-IV. 1930. p. 216
RASMUSSEN (marmotte) *Endocrinology*, 1921, t. 5.

II. Gestation

- ADACHI. — *Trans. japan. Path. Society*, 1925, p. 207.
BANIECKI. — *Arch. für Gynék.*, 1928. t. 134.
BERBLINGER. — *Verb. d. Deuts. Path. Gesells.*, 1914.

- HATERIUS. — *Anatomical Record*, t. 54, n° 3. (Rat).
ERDHEIM et STUMME. — *Bertr. Zur. Path. Anat.*, (femme) t. 46. 1909.
DESLIN-BROUHA. — *Arch. de Biologie*, t. 42. (cobaye)
SCHENK. — *Zeitschr. für konstitutionslehre*, B. 12. t. 705, (Rat)
HATERIUS-CHARIPER. — *Anat. Record*. vol. 51. p. 85 (r. gravid. par ingestion de lobe antér).

III. Castration

- ADDISON. — *J. of Compar. Neurology*. 1917. T. 28.
LEHMANN. — *Virch. Arch. f. Path. Anat.*, tome 268, 1928.
SCHENK. — *Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk.* 1927.
HATAI. — (*Journ. of. Exp. Zool.* 2 mémoires, vol. XV et XVIII.)
NUKARYA. — *Arch. für die gesammte Physiol.*, t. 214.
ROSSLE. — *Virchost Arch.*, t. 216. 1914.

IV. Vieillesse

- LUCIEN. — L'hypophyse chez le vieillard. (*Rev. franç. d'endo.* 1929, t. VI, p. 441-445).

V. Nanisme

- SMITH et Mac DOWELL. — *Anat. Record*. T. 46, 1930.
BERBLINGER. — *Klin. Woch.* 1932, p. 1329.

VI. Tumeurs du lobe antérieur

- BAILEY-DAVIDOFF. — *Am. J. of Pathology*. 1925. Histo-pathology (tumeurs avec acromégalie).
CUSHING-DAVIDOFF. — *Monographs of Rockefeller Institute*, n° 22, 1927. Acromégalie, id.
CUSHING. — *Bullet of. John Hopkins Hospit.* Mars 1932 (Adénome Casophile).
TEEL. — *Endocrinology*, n° 6, 1929 (Lésions ovariennes dans Acromégalie).
Tumeurs et syndromes cliniques (généralités).
LAMBIE et WIESNER. — *Edinburgh. Medic. journal*, 1931, p. 105,

Insuffisance ovarienne et opothérapie (Lobe antérieur)

- DOTT et M. and BAILEY P. — *Brit. J. Surg.* 13 : 314, 1925.
KLAFTEN E. — *Monatschr. f. geburtsh. u. gynak.* 76, 38 1926.
HAMBLIN. — Clinical experience with follicular and hypophysal hormones. *Endocrinology* 15, 184, 1931.
NELTON. — Anterior pituitary therapy in spontaneous ovarian dysfunction. *Endocrinology* 15, 128, 1931.
NOVAK. — *Endocrinology et S. A. M. A. Série d'Etudes*, 1931.

Rôle éventuel des Hormones antehypophysaires dans l'évolution des tumeurs spontanées ou greffées

- BALL AND SAMUEL. — *J. of. cancer Res.* 1932.
BISCHOFF. — *J. Biol. Chem.* 92, LXXX, 1931.
ENGEL. — *Med. Klinik.* 1930, p. 1790.
GUYER et PEARL CLANS. — (*Anat. Rec.* Avril 1932.
HOFBAUER. — *Zentrll f. Gyn.* 1930, n° 41, 1932 n° 17, p. 1032.
— . — *Klin. Wochensch.* 1932 p. 98.
HARTMANN et OLBERS. — *Zentb. f. Gyn.*, 1930, 28.
MORHARDT. — *Progrès Méd.* 1931, 58. p. 709. Gynécologie et obstétrique. Décembre 1929 et Janvier 1931.
SUSMAN. — *Brit. Med. J.* 1931, p. 794.

IX. Hormones placentaires

A. Biologie générale

- FUJIMURA. — Cytological studies on the internal secretory functions in the human placenta and decidua. (*Journ. of. Morphol.* 35, 485-578, 1921).
M. ABE. — Investigations of placental ferments in various stages of pregnancy (*Jap. J. obst. a. gynec.* 19, 519-20, 31).
KARL. — *Arch. f. gynak.* T. 140, 1930.
LOESER. — *Idem.* p. 148, 1932.

B. Hormones gonadotropes. Action des extraits et rapports avec la R. A. Z.

- BOURG. — Action de l'extrait aqueux de placenta humain sur les tractus génitaux du rat impubère, mâles et femelles. (*Soc. Belge de biol.* 1930).
BURCH AND CUNNINGHAM. — Effect of placental extracts on ovarian stimulating properties of anterior hypophysis. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.* 27-33-1930).
COLLIP ET SES COLLABORATEURS. — Série d'études dans *J. of. can. méd. an.* 1930 et 1931. *Bul. méd. J.* 1930 T II, p. 1000. *Endocrinology* 1931. *Am. J. of. Physiology.* tome 97. p. 513.
FELS. — *Zentralbl. für Gynek.* 1930- n° 35
KRAUL. — *Am. J. of. Obstetr.* 1931, t. 21, (comparaison des extraits hypophysaires, ovariens et placentaires).
MARSHALL. — *Quart. J. Exp. med.* 21. 315, 18, 1931.
PHILIPP. — *Zentralb. f. Gyn.* 1930, t. 54. 2 articles p. 450 et 2.754.
WIESNER. — On the separation of kyogenic hormone from human placenta. *Sclinil. Med. Journ.* 1930, t. 37.

Embryomes avec formations chorio-placentaires

Voir la Monographie générale de,

- WÆLKENS. — *Thèse Paris* 1929 (Travail du laboratoire Peyron).
AHLSTROM. — *Acta patholog. Scandi navica*, (3 cas) 1931, VIII, 218.
COOK. — *Johns Hop. Hosp. Bull.* 1915, XXVI, 215.
BOLLAGE-SCHWEIZ. — *Med. Wochensch.* 1932, t. 719.
FERGUSON et ses collabor. — *J. of Cancer Research*, 1931. t. 15.
GARBARINI. — *H. Morgagni* 1899, XLI, 137.
HADY. — *Zentr. f. Gynak.* 1931, LV, 912.
HANDFIELD JONES. — *Brit. Journ. Surg.* 1925-26, XIII, 606.
HARTMANN et PEYRON. — *Bull. de l'Acad. de med.* 1919, t. XXXI, 733.
HEIDRICH. — FELS et MATHIAS. — *Beitr. Z. Klin. chir.* 1930, CL 349.
HERZENBERG. — *Virch. Arch.* 1927, t. 263.
PEYRON. A. — *C. R. S. B.* 1929 p. 936 et *Bull. An. Cancer.* 1919.
PRYM. — *Virch. Arch.* 1927, t. 265.
SCHULTZE. — *Beit. f. path. Anat.* 1930 t. 84, 473.
SIEGMUND. — *Zent. f. Allg. Path.* 1926 t. 38, 589.
TANSEY et UTZ. — *Med. Journ. Anthl.* 1929, I, 419.
WARTHIN. — *Journ. Am. Med. Art.* 1909 LII, 1276.
TASCA et VILLATA. — *Cancro*, 1930 (3 cas testicule).
ROSS. — *Journal of Pathology.* 1932.
ZONDEK. — *Klin. Woch.* 1932, p. 274, (14 cas de tum. diverses du testicule. R. A. Z.)
-

VU : le Doyen :

BALTHAZARD

VU : le Président :

CHAMPY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY.

Table des Matières

	Pages
Introduction.....	7
Les diverses méthodes de diagnostic biologique de la gestation	9
Les diverses techniques de la R. A. Z	12
Les résultats de la R. A. Z.....	25
Conclusions sur la valeur générale du test pour le diagnostic clinique.....	41
Bibliographie.....	48
Rappel de quelques notions fondamentales de l'endocrinologie hypophysaire.....	52
Conclusions sur l'unité ou la pluralité des hormones du lobe antérieur.....	62
Les R. A. Z. et le syndrome humoral de gestation chez les sujets mâles atteints de chorio-épithéliome.....	74
Intérêts de la R. A. Z. dans les autres localisations des embryomes ainsi que dans les tumeurs de type génital de l'ovaire.....	86
La question des hormones placentaires.....	90
Etude pathogénique	93
Conclusions	101
Bibliographie.....	103
